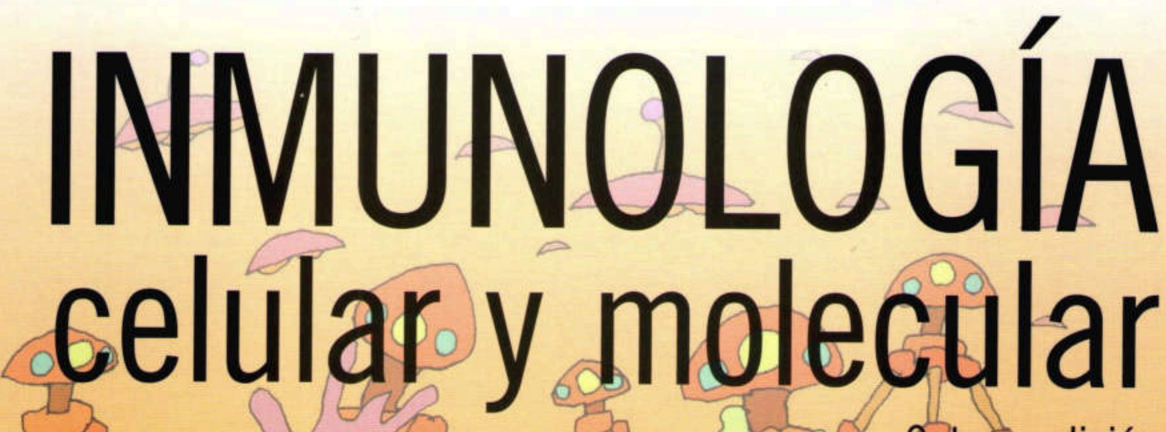
Aprende de una forma nueva con **Student Consult**

# INMUNOLOGÍA celular y molecular

Octava edición



Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai



ELSEVIER
SAUNDERS

# Inmunología celular y molecular

OCTAVA EDICIÓN

**Abul K. Abbas, MBBS**
Distinguished Professor in Pathology
Chair, Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

**Andrew H. Lichtman, MD, PhD**
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

**Shiv Pillai, MBBS, PhD**
Professor of Medicine and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

*Ilustraciones de*

**David L. Baker, MA**
**Alexandra Baker, MS, CMI**
DNA Illustrations, Inc.



ELSEVIER
Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto




Edición en español de la octava edición de la obra original en inglés

***Cellular and Molecular Immunology***



*Revisión científica*
**Juan Manuel Igea**
Doctor en Medicina y Cirugía
Especialista en Alergología e Inmunología
Universidad Complutense de Madrid

**Francisco Raúl Chávez Sánchez**
Doctor en Ciencias (Inmunología)
Profesor Asociado
Coordinador de Enseñanza de Inmunología
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

**Ricardo Lascurain Ledesma**
Doctor en Ciencias
Profesor Titular
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)



ISBN edición original: 978-0-323-22275-4
ISBN edición española (versión impresa): 978-84-9022-894-4
ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9022-909-5

Depósito legal (versión impresa): B. 4.819 - 2015
Depósito legal (versión electrónica): B. 4.820 - 2015

**Advertencia**

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

**El Editor**

# PREFACIO

Esta octava edición de *Inmunología celular y molecular* comprende adiciones y revisiones sustanciales destinadas a ofrecer un texto actualizado que recoja los avances más recientes, sin renunciar al estilo claro y accesible que caracterizaba las pasadas ediciones. Siempre que hemos añadido nueva información nos hemos centrado en los conceptos más importantes, sin incrementar por ello la extensión del libro. Asimismo, hemos reescrito numerosas secciones para hacerlas más claras, precisas y exhaustivas.

Uno de los principales cambios consiste en una reorganización de los capítulos que tratan las respuestas del linfocito T, con el fin de describir más claramente los primeros eventos que llevan a la activación del linfocito T, su diferenciación y las funciones de los subgrupos de linfocitos T cooperadores $CD4^+$, y las funciones de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$. Además, se ha actualizado todo el libro para incluir recientes e importantes avances inmunológicos. Algunos de los temas que se han revisado de forma significativa son las células linfocíticas innatas, las vías de desarrollo de los macrófagos y las células dendríticas, y los puntos de control inmunitarios en la inmunidad antitumoral. Es notable y fascinante que, de los análisis de los sistemas complejos que subyacen a las respuestas inmunitarias, continúen surgiendo principios nuevos. Quizás uno de los progresos más satisfactorios, para los estudiantes de las enfermedades humanas, es que los principios básicos de la inmunología están ahora estableciendo la base para el desarrollo racional de nuevos tratamientos inmunológicos. A lo largo de todo el libro hemos intentado subrayar estos nuevos tratamientos y los conceptos fundamentales en los que se basan.



También hemos continuado mejorando nuestras ilustraciones. Se han añadido nuevas figuras, y muchas otras se han revisado y modificado para aumentar su precisión y claridad. Hemos mantenido características del diseño como el uso de texto en negrita y cursiva para subrayar los «mensajes clave» y hacer así el libro más fácil de leer. Las listas de lecturas recomendadas continúan destacando los artículos de revisión recientes que cubren en profundidad temas particulares para el lector interesado. Hemos dividido estas listas en secciones por temas con el fin de ayudar a los lectores a encontrar los artículos más útiles para sus necesidades.

Las personas que nos han ayudado en temas específicos son (en orden alfabético) los Dres. Jonathan Abbas, Mark Anderson, Homer Boushey, Andrew Gross, Stephen Hauser, Miriam Merad, Michael Rosenblum, Wayne Shreffler y Catherine Wu; todos se mostraron generosos a la hora de aportar consejos y comentarios. Agradecemos al Dr. Hiroshi Kawamoto la ilustración de la cubierta. Nuestros ilustradores, David y Alexandra Baker de DNA Illustrations, siguen siendo partícipes imprescindibles del libro y proporcionan sugerencias inestimables para mejorar su claridad y precisión. Varios miembros del personal de Elsevier desempeñaron funciones cruciales. Nuestro editor, James Merritt, ha sido fuente de apoyo y aliento. Nuestra editora de desarrollo, Rebecca Gruliow, tuteló el libro a lo largo de su preparación y producción. Lou Forgione fue responsable del diseño y Clay Broeker se hizo cargo de la fase de producción. También estamos en gratitud con nuestras familias por su apoyo infatigable y por tolerar nuestras ausencias. Finalmente, nuestros estudiantes fueron la inspiración original para la primera edición de este libro, y se lo seguimos agradeciendo continuamente, porque de ellos hemos aprendido cómo pensar sobre la ciencia de la inmunología y cómo comunicar los conocimientos de la forma más clara y relevante.

Abul K. Abbas

Andrew H. Lichtman

Shiv Pillai

# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

CAPÍTULO

# 1

# Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias





El término *inmunidad* deriva de la palabra latina *immunitas,* que se refiere a la protección frente a procesos legales de que disfrutaban los senadores romanos mientras permanecían en el ejercicio de su cargo. Históricamente, el término inmunidad ha hecho referencia a la protección frente a la enfermedad y, de forma más específica, frente a las enfermedades infecciosas. Las células y las moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **sistema inmunitario,** y a su respuesta conjunta y coordinada a la introducción de sustancias extrañas se le llama **respuesta inmunitaria.**

***La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra los microbios infecciosos. Sin embargo, sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias.*** Además, en algunas situaciones, los mecanismos que normalmente protegen a los individuos de la infección y eliminan las sustancias extrañas también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedad. Por tanto, una definición más concreta de la respuesta inmunitaria es la de una reacción a los componentes de los microbios, así como a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos y pequeñas sustancias químicas, que son reconocidos como extraños, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción. En ciertas situaciones, incluso moléculas propias pueden desencadenar respuestas inmunitarias (lo que se llama respuestas autoinmunitarias). La inmunología es el estudio de las respuestas inmunitarias en este sentido amplio y de los acontecimientos celulares y moleculares que se producen después de que un organismo se encuentra con microbios y otras macromoléculas extrañas.

Los historiadores atribuyen a Tucídides, en el siglo v a. C. en Atenas, la primera mención a la inmunidad frente a una infección que él nombró peste (pero que probablemente no fue la peste bubónica que hoy conocemos). La idea de una inmunidad protectora puede haber existido desde mucho tiempo antes, como indica la antigua costumbre china de hacer a los niños resistentes a la viruela haciéndoles inhalar polvos obtenidos de lesiones cutáneas de pacientes que se recuperaban de la enfermedad. La inmunología, en su forma moderna, es una ciencia experimental, en la que las explicaciones de los fenómenos inmunitarios se basan en observaciones experimentales y en las conclusiones extraídas de ellas. La evolución de la inmunología como disciplina experimental ha dependido de nuestra capacidad para manipular la función del sistema inmunitario en condiciones controladas. El primer ejemplo claro de esta manipulación y el que sigue siendo uno de los más espectaculares fue la vacunación exitosa de Edward Jenner contra la viruela. Jenner, un médico inglés, observó que las ordeñadoras que se recuperaban de la viruela vacuna nunca contraían la viruela. En función de esta observación, inyectó material procedente de una pústula de viruela vacuna en el brazo de un niño de 8 años. Cuando a este niño se inoculó después la viruela de forma intencionada, no surgió la enfermedad. El tratado de referencia de Jenner sobre la **vacunación** (en latín *vaccinus,* de las vacas) se publicó en 1798. Llevó a la aceptación generalizada de este método de inducción de la inmunidad frente a las enfermedades infecciosas, y la vacunación continúa siendo el método más eficaz de prevenir las infecciones (tabla 1-1). Una declaración elocuente de la importancia de la inmunología fue el anuncio de la Organización Mundial de la Salud en 1980 de que la viruela era la primera enfermedad erradicada en todo el mundo mediante un programa de vacunación.

Desde los años sesenta se ha transformado notablemente nuestro conocimiento del sistema inmunitario y sus funciones. Los avances en las técnicas de cultivo celular (incluida la producción de anticuerpos monoclonales), la inmunoquímica, el método del ADN recombinante y la cristalografía con rayos X, junto con la creación de animales con modificaciones génicas (en especial, ratones transgénicos y ratones con genes inactivados) han cambiado la inmunología de una ciencia en gran medida descriptiva a otra que puede explicar diversos fenómenos inmunitarios en términos estructurales y bioquímicos. En este capítulo abordaremos las características generales de las respuestas inmunitarias e introduciremos los conceptos que forman los pilares de la moderna inmunología y que se repiten a lo largo de este libro.

**TABLA 1-1 Eficacia de las vacunas para algunas enfermedades infecciosas frecuentes**

| Enfermedad | Número máximo de casos (año) | Número de casos en 2009 | Cambio porcentual |
|---|---|---|---|
| Difteria | 206,939 (1921) | 0 | −99.99 |
| Sarampión | 894,134 (1941) | 61 | −99.99 |
| Parotiditis | 152,209 (1968) | 982 | −99.35 |
| Tos ferina | 265,269 (1934) | 13,506 | −94.72 |
| Poliomielitis (paralítica) | 21,269 (1952) | 0 | −100 |
| Rubéola | 57,686 (1969) | 4 | −99.99 |
| Tétanos | 1,560 (1923) | 14 | −99.1 |
| *Haemophilus influenzae* del tipo B | ~20,000 (1984) | 25 | −99.88 |
| Hepatitis B | 26,611 (1985) | 3,020 | −87.66 |

Esta tabla ilustra el descenso llamativo de la incidencia de algunas infecciones en EE. UU., para las cuales se han preparado vacunas eficaces.
Datos tomados de Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC: Immunization. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and practices of infectious diseases*, 4th ed. New York, 1995, Churchill Livingstone; y *Morbidity and Mortality Weekly Report* 58:1458–1469, 2010.

## INMUNIDADES INNATA Y ADAPTATIVA

***La defensa contra los microbios está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa*** (fig. 1-1 y tabla 1-2). La **inmunidad innata** (también llamada **inmunidad natural** o **nativa**) constituye la primera línea de defensa contra los microbios. Consta de mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que existen antes incluso de la infección y que pueden responder con rapidez a ella. Estos mecanismos reaccionan con los productos de los microbios y de las células dañadas, y responden de una forma prácticamente idéntica a infecciones repetidas. Los mecanismos de la inmunidad innata son específicos de las estructuras que son comunes a grupos de microbios relacionados y no pueden distinguir diferencias finas entre ellos. Los principales componentes de la inmunidad innata son: 1) barreras físicas y químicas, como el epitelio y las sustancias químicas antimicrobianas producidas en las superficies epiteliales; 2) células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas, y linfocitos citolíticos naturales (NK) y otras células linfocíticas innatas, y 3) proteínas sanguíneas, incluidos miembros del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación.

Al contrario que la inmunidad innata, hay otras respuestas inmunitarias estimuladas por la exposición a microorganismos infecciosos que aumentan en magnitud y capacidades defensivas con cada exposición sucesiva a un microbio en particular. Debido a que esta forma de inmunidad surge como respuesta a la infección y se adapta a ella, se denomina **inmunidad adaptativa.** El sistema inmunitario adaptativo reconoce un gran número de sustancias microbianas y no microbianas y reacciona frente a ellas. Las características que definen la inmunidad adaptativa son la capacidad de distinguir diferentes sustancias, lo que se llama **especificidad,** y la capacidad de responder de forma más vigorosa a exposiciones repetidas al mismo microbio, lo que se conoce como **memoria.** Los únicos componentes de la inmunidad adaptativa son unas células llamadas **linfocitos** y sus productos de secreción, como los **anticuerpos.** Las sustancias ajenas que suscitan respuestas inmunitarias específicas o son reconocidas por linfocitos o anticuerpos se llaman **antígenos.**

Las **citocinas** son un gran grupo de proteínas secretadas con estructuras y funciones diversas, que regulan y coordinan muchas actividades de las células de las inmunidades innata y



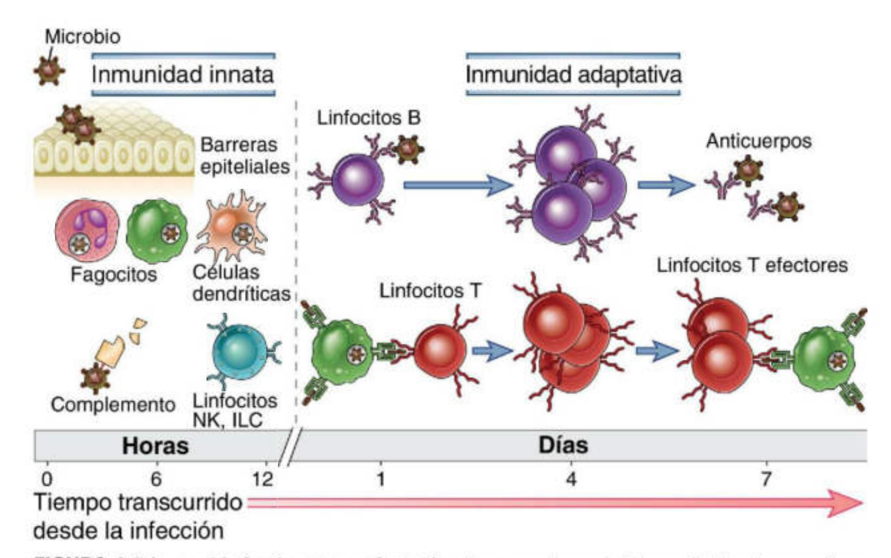



**FIGURA 1-1 Inmunidades innata y adaptativa.** Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan la defensa inicial contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas aparecen después y requieren la activación de los linfocitos. La cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son aproximaciones y pueden variar en diferentes infecciones. *ILC*, célula linfocítica innata; *NK*, citolítico natural.

**TABLA 1-2 Características de las inmunidades innata y adaptativa**

| | Innata | Adaptativa |
|---|---|---|
| **Características** | | |
| Especificidad | Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del anfitrión | Frente a antígenos microbianos y no microbianos |
| Diversidad | Limitada; codificada en línea germinal | Muy grande; los receptores se producen por recombinación somática de segmentos génicos |
| Memoria | Ninguna | Sí |
| Falta de reactividad frente a lo propio | Sí | Sí |
| **Componentes** | | |
| Barreras celulares y químicas | Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas | Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales |
| Proteínas sanguíneas | Complemento, otros | Anticuerpos |
| Células | Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), linfocitos citolíticos naturales, células linfocíticas innatas | Linfocitos |

adaptativa. Todas las células del sistema inmunitario secretan al menos algunas citocinas y expresan receptores específicos generadores de señales para varias citocinas. La nomenclatura de las citocinas es inconsistente, de manera que algunas se llaman *interleucina* seguida de un número y otras reciben nombres relacionados con la actividad biológica que se les atribuyó en un principio, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o el interferón. Entre las muchas funciones de las citocinas que expondremos con detalle a lo largo de este libro están: el crecimiento y la diferenciación de todas las células inmunitarias, la activación de las funciones efectoras de los linfocitos y los fagocitos, y el movimiento dirigido de las células inmunitarias desde la sangre a los tejidos y dentro de estos. El subgrupo extenso de citocinas con relación estructural que regulan la migración y el movimiento celular se llaman **quimiocinas.** Algunos de los fármacos más eficaces obtenidos recientemente para tratar las enfermedades inmunitarias se dirigen contra las citocinas, lo que refleja la importancia de estas proteínas en las respuestas inmunitarias.

Los mecanismos para defender al anfitrión contra los microbios están presentes en todos los organismos multicelulares. Los mecanismos de defensa del anfitrión más antiguos en la filogenia son los de la inmunidad innata, que están presentes incluso en las plantas y en los insectos. Hace unos 500 millones de años, los peces sin mandíbula, como las lampreas y las mixinas, desarrollaron un sistema inmunitario que contiene células similares a los linfocitos, que pueden actuar como linfocitos en especies más avanzadas e incluso responden a la inmunización. Los receptores para el antígeno en estas células son receptores variables ricos en leucinas, capaces de reconocer muchos antígenos, pero son diferentes de los anticuerpos y los receptores del linfocito T, que aparecieron más tarde en la evolución. Los mecanismos de defensa más especializados que constituyen la inmunidad adaptativa se encuentran solo en los vertebrados. La mayoría de los componentes del sistema inmunitario adaptativo, incluidos los linfocitos con receptores muy diversos para el antígeno, los anticuerpos y los tejidos linfáticos especializados, evolucionaron de una forma coordinada en un período corto en los vertebrados con mandíbula (p. ej., los tiburones) hace unos 360 millones de años.

Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son los componentes de un sistema integral encargado de defender al anfitrión, en el que funcionan conjuntamente numerosas células y moléculas. Los mecanismos de la inmunidad innata constituyen una primera defensa eficaz contra las infecciones. Sin embargo, muchos microorganismos patógenos han evolucionado hasta ser resistentes a la inmunidad innata, y su eliminación exige mecanismos más potentes de la inmunidad adaptativa. Hay muchas conexiones entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo. La respuesta inmunitaria innata frente a los microbios estimula las respuestas inmunitarias adaptativas e influye en la naturaleza de las respuestas adaptativas. Por el contrario, las respuestas inmunitarias adaptativas actúan a menudo potenciando los mecanismos protectores de la inmunidad innata, lo que las hace más capaces de combatir eficazmente a los microbios patógenos.

## TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

***Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, llamadas inmunidad humoral e inmunidad celular, en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmunitario y que sirven para eliminar microbios de distintos tipos*** (fig. 1-2). La **inmunidad humoral** cuenta con unas moléculas presentes en la sangre y en las secreciones mucosas, que reciben el nombre de **anticuerpos,** producidas por unas células denominadas **linfocitos B** (o también **células B**). Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la infecciosidad de los microorganismos y los marcan para su eliminación por diversos mecanismos efectores. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, debido a que los anticuerpos secretados pueden unirse a ellos y contribuir a su destrucción. Los propios anticuerpos están especializados, y pueden activar mecanismos distintos para combatir microbios **(mecanismos efectores).** Por ejemplo, diferentes clases de anticuerpos favorecen la ingestión de los microorganismos por las células del anfitrión (fagocitosis), mientras que otras se fijan a ellos y desencadenan la liberación celular de los mediadores de la inflamación, y otras son transportadas activamente a las superficies de mucosas y a través de la placenta para proporcionar una defensa frente a microbios ingeridos e inhalados y contra infecciones del recién nacido, respectivamente.

La **inmunidad celular** queda a cargo de los **linfocitos T** (también llamados **células T**). Los microbios intracelulares, como los virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y de otras células del anfitrión, donde los anticuerpos circulantes no los tienen a su alcance. La defensa contra estas infecciones corresponde a la inmunidad celular, que fomenta la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la eliminación de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección. Algunos linfocitos T también contribuyen a erradicar a los microbios extracelulares reclutando leucocitos que destruyen estos microorganismos patógenos y ayudando a los linfocitos B a producir anticuerpos eficaces.

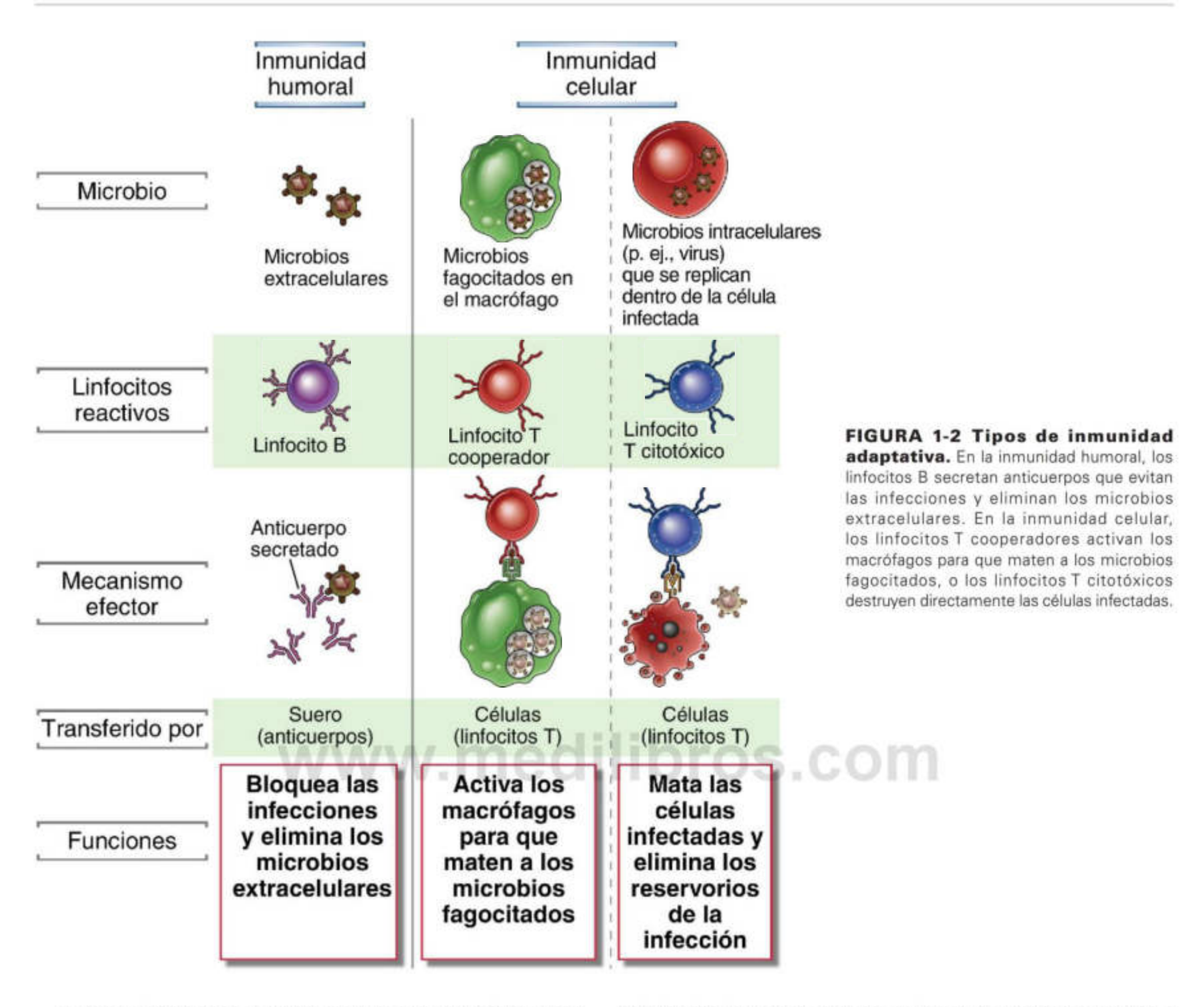



**FIGURA 1-2 Tipos de inmunidad adaptativa.** En la inmunidad humoral, los linfocitos B secretan anticuerpos que evitan las infecciones y eliminan los microbios extracelulares. En la inmunidad celular, los linfocitos T cooperadores activan los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados, o los linfocitos T citotóxicos destruyen directamente las células infectadas.



La inmunidad protectora frente a un microorganismo suele inducirla la respuesta del anfitrión frente al microbio (fig. 1-3). El tipo de inmunidad que se despierta por la exposición a un antígeno extraño se denomina **inmunidad activa,** porque la persona inmunizada cumple una función activa en la respuesta al antígeno. Las personas y los linfocitos que no han tropezado aún con un antígeno concreto reciben el nombre de vírgenes, lo que quiere decir que carecen de experiencia inmunitaria. En cambio, cuando ya han respondido a un antígeno microbiano y se encuentran protegidos frente a cualquier exposición posterior, se los califica de inmunes.

Una persona también puede adquirir la inmunidad mediante el paso de suero o de linfocitos desde otra persona dotada de una inmunidad específica en condiciones experimentales, proceso denominado transferencia adoptiva (v. fig. 1-3). El individuo receptor de esta transferencia se vuelve inmune al antígeno específico sin haber estado jamás expuesto a él ni haber respondido en este sentido. Por tanto, esta otra forma recibe el nombre de **inmunidad pasiva.** La inmunización pasiva es un método útil para aportar resistencia con rapidez, sin tener que esperar al desarrollo de una respuesta inmunitaria activa. Un ejemplo de inmunidad pasiva con gran importancia fisiológica lo ofrece el paso de los anticuerpos maternos a través de la placenta al feto, que permite a los recién nacidos combatir las infecciones antes de adquirir la capacidad para producirlos por sí mismos. La inmunización pasiva contra las toxinas bacterianas mediante la administración de anticuerpos procedentes de animales inmunizados es un tratamiento capaz de salvarle la vida a una persona con infección mortal en potencia, como la rabia y las mordeduras de serpientes. La técnica de la transferencia adoptiva también ha permitido identificar cuáles son las diversas células y moléculas responsables de ejecutar la inmunidad específica. De hecho, en un primer momento, la inmunidad humoral se definió como aquel tipo de inmunidad que podía transferirse a las personas sin inmunizar, o vírgenes, a través de una fracción sanguínea acelular que contuviera anticuerpos (es decir, plasma o suero [antaño llamados humores]) obtenida de un individuo ya inmunizado. De una forma análoga, la inmunidad celular se definió como aquella forma de inmunidad capaz de transferirse a los animales vírgenes mediante células (linfocitos T) procedentes de animales inmunizados, pero no con plasma o suero.

La primera demostración experimental de la inmunidad humoral la llevaron a cabo Emil von Behring y Shibasaburo

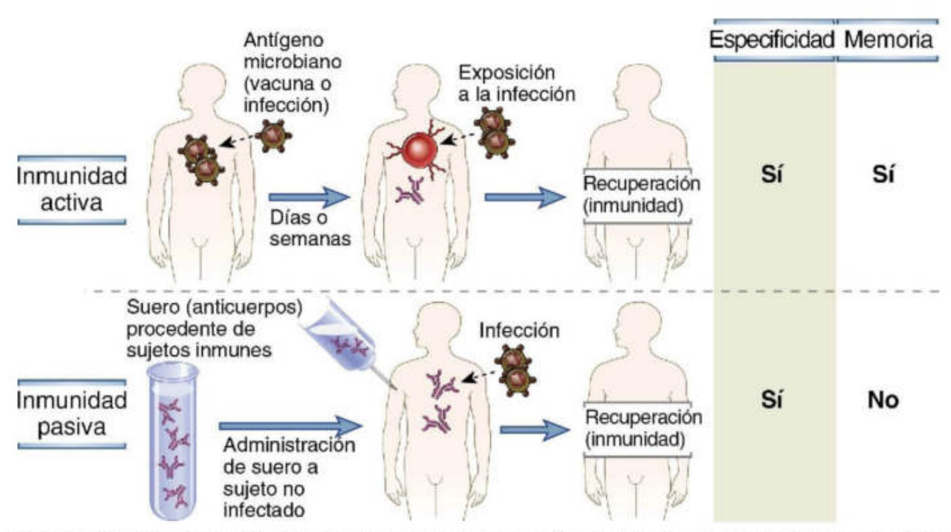



**FIGURA 1-3 Inmunidad activa y pasiva.** La inmunidad activa se confiere mediante la respuesta del anfitrión a un microbio o un antígeno microbiano, mientras que la inmunidad pasiva se confiere mediante la transferencia adoptiva de anticuerpos o linfocitos T específicos frente al microbio. Ambas formas de inmunidad proporcionan resistencia a la infección y son específicas frente a antígenos microbianos, pero solo las respuestas inmunitarias activas generan memoria inmunitaria. La transferencia pasiva terapéutica de anticuerpos, pero no de linfocitos, se hace de forma habitual y también tiene lugar durante el embarazo (de la madre al feto).

Kitasato en 1890. Mostraron que si el suero de los animales inmunizados con una forma atenuada de toxina diftérica era transferido a animales vírgenes, los receptores se hacían resistentes de un modo específico a la infección diftérica. A los componentes activos del suero se les adjudicó la denominación de antitoxinas, porque neutralizaban los efectos patológicos de la toxina diftérica. Esto dio lugar al tratamiento de la infección, por otro lado mortal, de la difteria mediante la administración de antitoxina, un logro que se reconoció con la concesión del primer premio Nobel de Fisiología y Medicina a von Behring. En la última década del siglo XIX, Paul Ehrlich propuso que las células inmunitarias usaban receptores, a los que llamó cadenas laterales, para reconocer toxinas microbianas y que después los secretaban para combatir los microbios. También acuñó el término *anticuerpos* (*antikörper* en alemán) para las proteínas séricas que se unían a las toxinas, y a las sustancias que generaban la producción de anticuerpos se las llamó *antígenos*. La moderna definición de antígenos abarca sustancias que se unen a receptores específicos de los linfocitos, estimulen o no las respuestas inmunitarias. Según definiciones estrictas, las sustancias que estimulan respuestas inmunitarias se llaman **inmunógenos,** pero habitualmente se intercambian los términos inmunógeno y antígeno. Las propiedades de los anticuerpos y los antígenos se describen en el capítulo 5. Las ideas de Ehrlich son un modelo notablemente profético de la función de los linfocitos B en la inmunidad humoral. Este primer énfasis en los anticuerpos llevó a la aceptación general de la teoría humoral de la inmunidad, según la cual la defensa del anfitrión frente a las infecciones está mediada por sustancias presentes en los líquidos corporales (llamados una vez humores).

Elie Metchnikoff defendió en un principio la teoría celular de la inmunidad, que postulaba que las células del anfitrión son los principales mediadores de su desarrollo. Su demostración de la presencia de fagocitos alrededor de una espina clavada en una larva translúcida de estrella de mar, publicada en 1883, tal vez fuera la primera prueba experimental de que las células responden a un invasor extraño. Ehrlich y Metchnikoff compartieron el premio Nobel en 1908 en reconocimiento a sus contribuciones al establecimiento de estos principios fundamentales de la inmunidad. La observación realizada por sir Almroth Wright a principios del siglo XX de que los factores contenidos en el suero inmunitario favorecían la fagocitosis de las bacterias después de revestirlas, proceso denominado **opsonización,** prestó apoyo a la idea de que los anticuerpos preparan a los microbios para que los fagocitos los ingirieran. Estos primeros «celularistas» no consiguieron verificar que la inmunidad específica frente a los microorganismos podía correr a cargo de las células. La teoría celular de la inmunidad sí quedó demostrada con rotundidad en los años cincuenta, cuando se observó que la resistencia a una bacteria intracelular, *Listeria monocytogenes*, podía transferirse a los animales con células pero no con suero. Hoy sabemos que la especificidad de la inmunidad celular se debe a los linfocitos, que actúan muchas veces de forma conjunta con otras células, como los fagocitos, para eliminar a los microbios.

En el ámbito clínico, la inmunidad frente a un microorganismo con el que haya existido un contacto en el pasado se calcula de manera indirecta analizando la presencia de productos derivados de las respuestas inmunitarias (como anticuerpos séricos específicos frente a antígenos microbianos) o administrando sustancias purificadas a partir del microorganismo y midiendo las reacciones que suscitan. La respuesta a un antígeno solo es detectable en las personas que ya hayan entrado en contacto con él en el pasado; se dice que estos individuos están *sensibilizados* al antígeno, y la reacción es un indicio de su *sensibilidad*. Tal respuesta al antígeno microbiano implica que el sujeto sensibilizado sí es capaz de desplegar una respuesta inmunitaria protectora contra el microbio.

## CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Todas las respuestas inmunitarias humorales y celulares dirigidas contra antígenos extraños poseen una serie de propiedades fundamentales que reflejan las características de los linfocitos encargados de su producción (tabla 1-3).

- ***Especificidad y diversidad.*** Las respuestas inmunitarias son específicas frente a los distintos antígenos y, de hecho, también frente a las diversas porciones de un solo complejo proteínico, de un polisacárido o de cualquier otra macromolécula (fig. 1-4). Los elementos de tales antígenos que son reconocidos específicamente por ciertos linfocitos se denominan **determinantes** o **epítopos.** Esta especificidad tan exquisita obedece a que cada linfocito expresa receptores de membrana capaces de discernir diferencias sutiles en la estructura de dos epítopos distintos. En las personas sin inmunizar hay clones de linfocitos dotados de diversas especificidades, que son capaces de reconocer un antígeno extraño y de responder oportunamente. Este concepto constituye el principio básico de la hipótesis de la selección clonal, que se explica con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo.

  El número total de especificidades antigénicas que presentan los linfocitos de una sola persona, lo que recibe el nombre de repertorio linfocítico, es elevadísimo. Se calcula que el sistema inmunitario de cada individuo es capaz de distinguir entre $10^7$ y $10^9$ determinantes antigénicos diferentes. Esta propiedad que caracteriza al repertorio linfocítico de reconocer un número muy elevado de antígenos es el resultado de la variabilidad de las estructuras de los lugares de unión al antígeno que tiene el linfocito, lo que se denomina **diversidad.** Dicho de otro modo, existen muchos clones distintos de linfocitos que difieren en la estructura de sus receptores para el antígeno y, por tanto, en su especificidad frente a los antígenos, lo que sirve para aglutinar un repertorio total sumamente diverso. La expresión de distintos receptores para el antígeno entre los diferentes clones de linfocitos T y B es la razón de que se diga que estos receptores muestran una «distribución clonal». Los mecanismos moleculares que generan esta disparidad en los receptores del antígeno se explican en el capítulo 8.

**TABLA 1-3 Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas**

| Característica | Significado funcional |
|---|---|
| Especificidad | Asegura que la respuesta inmunitaria frente a un microbio (o antígeno no microbiano) se dirija a ese microbio (o antígeno) |
| Diversidad | Capacita al sistema inmunitario para responder a una gran variedad de antígenos |
| Memoria | Aumenta la capacidad de combatir infecciones repetidas por el mismo microbio |
| Expansión clonal | Aumenta el número de linfocitos específicos frente al antígeno capaces de controlar los microbios |
| Especialización | Genera respuestas que son óptimas para la defensa contra diferentes tipos de microbios |
| Contención y homeostasis | Permite al sistema inmunitario recuperarse de una respuesta de modo que pueda responder de forma eficaz a los antígenos con los que se encuentre de nuevo |
| Falta de reactividad frente a lo propio | Impide dañar al anfitrión durante las respuestas a antígenos extraños |

- ***Memoria.*** La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño favorece su capacidad para responder de nuevo a ese mismo antígeno. Las respuestas a esta segunda exposición y a las sucesivas, llamadas respuestas inmunitarias secundarias, suelen ser más rápidas y amplias que la primera respuesta inmunitaria a ese antígeno, o primaria, y a menudo son cualitativamente diferentes (v. fig. 1-4). La memoria inmunitaria se debe a que cada exposición a un antígeno genera células memoria de larga vida específicas frente al antígeno, que son más numerosas que los linfocitos vírgenes específicos que había antes de la exposición al antígeno. Además, las células memoria tienen características especiales que las hacen más eficientes en la respuesta y eliminación del antígeno que los linfocitos vírgenes que no se habían expuesto al antígeno. Por ejemplo, los linfocitos B memoria sintetizan anticuerpos que se unen a los antígenos con una afinidad superior que los producidos en las respuestas inmunitarias primarias, y los linfocitos T memoria

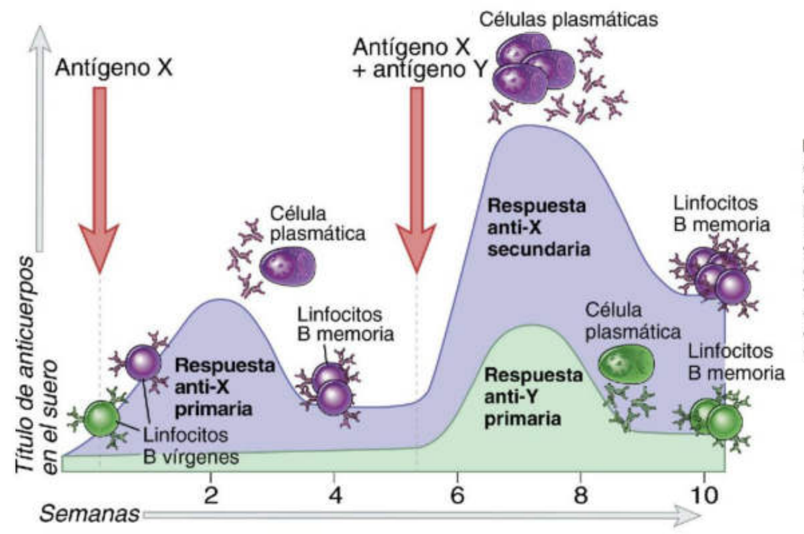



**FIGURA 1-4 Especificidad, memoria y contención de las respuestas inmunitarias adaptativas.** Los antígenos X e Y inducen la producción de diferentes anticuerpos (especificidad). La respuesta secundaria al antígeno X es más rápida y mayor que la respuesta primaria (memoria). Las concentraciones del anticuerpo declinan con el tiempo después de cada inmunización (contención, el proceso que mantiene la homeostasis). Se observan las mismas características en las respuestas inmunitarias celulares.

reaccionan de forma mucho más rápida y enérgica al estímulo antigénico que los linfocitos T vírgenes.

- ***Expansión clonal.*** Los linfocitos específicos frente a un antígeno experimentan una considerable proliferación tras exponerse a un antígeno. El término *expansión clonal* designa un aumento de la cantidad de células que expresan receptores idénticos frente al mismo antígeno y, por tanto, que pertenecen a un clon. Este crecimiento de las células específicas frente a un antígeno permite a la respuesta inmunitaria adaptativa seguir el ritmo de los microorganismos infecciosos que se dividen con rapidez.
- ***Especialización.*** Como ya hemos señalado, el sistema inmunitario responde de manera distinta y especial a los diversos microorganismos, lo que aumenta al máximo la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobiana. Por tanto, la inmunidad humoral y la celular son estimuladas por diferentes clases de microbios o por el mismo microbio en diferentes estados de infección (extracelular e intracelular), y cada tipo de respuesta inmunitaria protege al anfitrión contra esa clase concreta de microorganismo. Incluso en la propia respuesta inmunitaria humoral o celular, puede variar la naturaleza de los anticuerpos o de los linfocitos T generados según la clase de microbio. En capítulos posteriores volveremos a hablar de los mecanismos de dicha especialización y de su trascendencia funcional.
- ***Contención y homeostasis.*** Todas las respuestas inmunitarias normales declinan con el paso del tiempo después de su estimulación por el antígeno, con lo que el sistema inmunitario recupera su estado basal de reposo, situación llamada **homeostasis** (v. fig. 1-4). Esta contención de las respuestas inmunitarias tiene lugar básicamente porque las reacciones desencadenadas por los antígenos sirven para eliminarlos, y esto suprime el estímulo esencial que permite la supervivencia y la activación de los linfocitos. Los linfocitos (diferentes a las células memoria) privados de estos estímulos mueren por apoptosis.
- ***Falta de reactividad frente a lo propio.*** Una de las propiedades más destacadas del sistema inmunitario normal en cualquier persona es su capacidad para reconocer muchos antígenos extraños (ajenos), responder a ellos y eliminarlos sin reaccionar contra las sustancias antigénicas del mismo individuo (propias). La insensibilidad inmunitaria también se denomina **tolerancia.** La tolerancia frente a los antígenos propios, o autotolerancia, se conserva por diversos mecanismos. Entre ellos están la eliminación de linfocitos que expresan receptores específicos para antígenos propios, la inactivación de linfocitos autorreactivos o la supresión de estas células por las acciones de otras células (reguladoras). Las anomalías en la inducción o mantenimiento de tolerancia frente a lo propio llevan a respuestas inmunitarias contra antígenos propios (autógenos), lo que puede dar lugar a trastornos denominados **enfermedades autoinmunes.** Los mecanismos de tolerancia frente a lo propio y su fracaso se exponen en el capítulo 15.

Estas características de la inmunidad adaptativa son necesarias para que el sistema inmunitario cumpla su función normal en la defensa del anfitrión (v. tabla 1-3). La especificidad y la memoria le permiten organizar una respuesta mayor tras la exposición persistente o recurrente al mismo antígeno y, por tanto, combatir las infecciones prolongadas o las contraídas repetidas veces. La diversidad resulta fundamental si se pretende que el sistema inmunitario proteja a las personas contra los numerosos microorganismos patógenos posibles que hay en el medio. La especialización pone al anfitrión en las mejores condiciones de ofrecer unas respuestas «diseñadas a medida» para luchar contra diferentes tipos de microbios. La contención de la respuesta deja que el sistema recupere un estado de reposo después de eliminar cada antígeno extraño y se encuentre preparado para responder frente a otros antígenos. La autotolerancia es vital para impedir las reacciones intensas contra las propias células y tejidos sin perder un repertorio variado de linfocitos específicos dirigido contra los antígenos extraños.

Las respuestas inmunitarias están reguladas por un sistema de retroalimentación positiva en asa que amplifica la reacción y por mecanismos de control que impiden reacciones inapropiadas o patológicas. Cuando los linfocitos se activan, desencadenan mecanismos que aumentan aún más la magnitud de la respuesta. Esta retroalimentación positiva es importante para que un pequeño número de linfocitos específicos frente a un microbio sea capaz de generar la respuesta necesaria para erradicar esa infección. En las respuestas inmunitarias se activan muchos mecanismos de control con el fin de evitar una activación excesiva de los linfocitos, lo que puede causar un daño colateral en los tejidos normales y evitar respuestas contra antígenos propios. De hecho, es característico un equilibrio entre señales activadoras e inhibidoras en todas las respuestas inmunitarias. Mencionaremos ejemplos específicos de estas características fundamentales del sistema inmunitario a lo largo de este libro.

## COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

***Las principales células del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras.*** Los linfocitos son las células que reconocen los antígenos extraños de manera específica y responden contra ellos, por lo que constituyen los mediadores de la inmunidad humoral y celular. Existen distintas subpoblaciones que difieren en la forma de reconocer los antígenos y en sus funciones (fig. 1-5). Los **linfocitos B** son las únicas células capaces de producir anticuerpos. Reconocen antígenos solubles extracelulares y de la superficie celular, y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, por lo que actúan como mediadores de la inmunidad humoral. Los **linfocitos T,** las células de la inmunidad celular, reconocen los antígenos de los microorganismos intracelulares y sirven para destruir estos microbios o las células infectadas. Los linfocitos T no producen moléculas de anticuerpo. Sus receptores del antígeno son moléculas de membrana distintas de ellos, pero dotadas de una estructura afín (v. capítulo 7). Los linfocitos T presentan una especificidad restringida hacia los antígenos; reconocen péptidos derivados de proteínas extrañas que están unidas a proteínas propias llamadas moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad** (MHC), que se expresan en las superficies de otras células. Como resultado de ello, estos linfocitos T reconocen y responden a antígenos asociados a la superficie celular, aunque insolubles (v. capítulo 6).

Los linfocitos T constan de poblaciones con funciones diferentes, entre las cuales las mejor definidas son las de los **linfocitos T cooperadores** y los **linfocitos T citotóxicos** (o **citolíticos**) (CTL). En respuesta a un estímulo antigénico, los linfocitos T cooperadores secretan **citocinas,** que son responsables de muchas respuestas celulares de las inmunidades innata y adaptativa, y actúan así como «moléculas mensajeras» del sistema inmunitario. Las citocinas secretadas por los

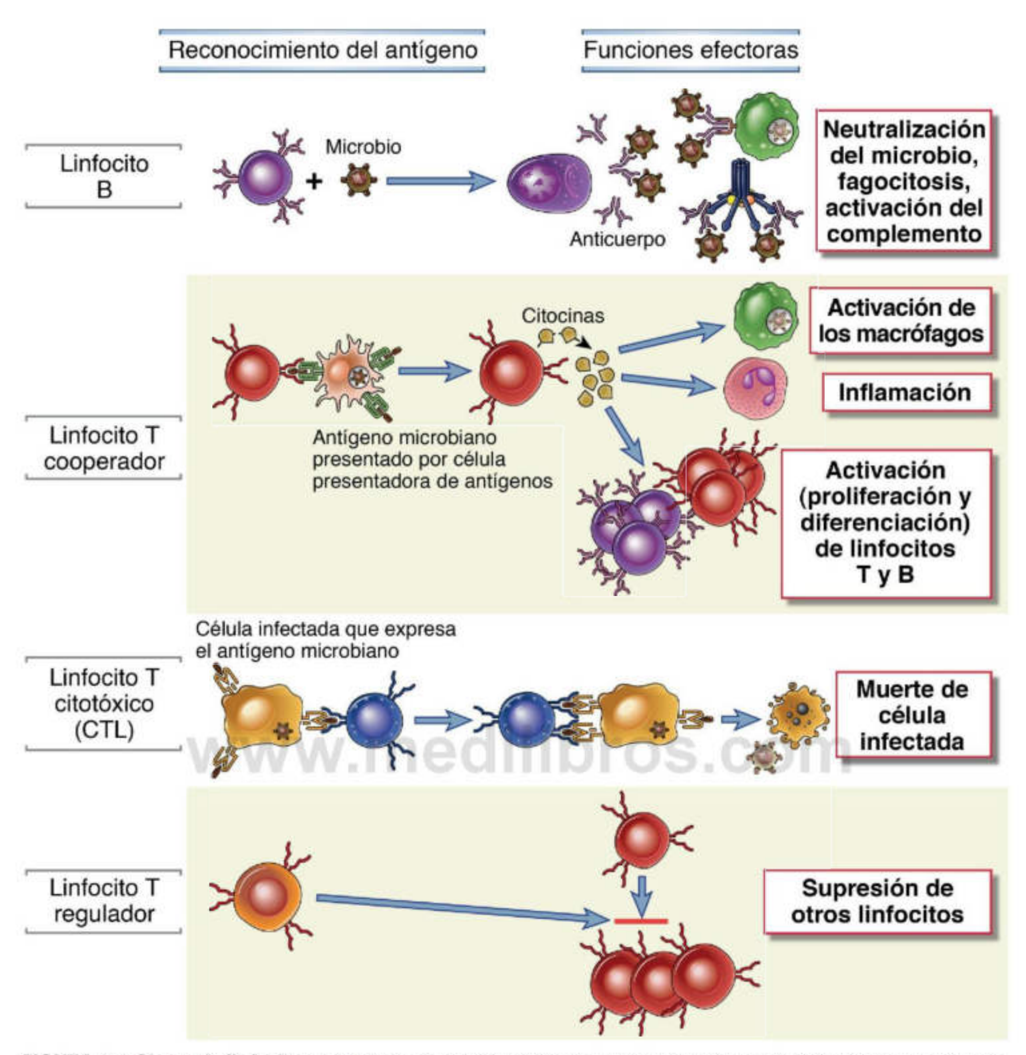




**FIGURA 1-5 Clases de linfocitos.** Los linfocitos B reconocen antígenos solubles y evolucionan a células secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores reconocen antígenos situados en las superficies de las células presentadoras de antígenos y secretan citocinas, que estimulan diferentes mecanismos de inmunidad e inflamación. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos situados en las células infectadas y las destruyen. Los linfocitos T reguladores suprimen e impiden las respuestas inmunitarias (p. ej., frente a antígenos propios).

linfocitos T cooperadores estimulan la proliferación y diferenciación de los propios linfocitos T y activan otras células, incluidos los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos. Los CTL matan a las células que producen antígenos extraños, como las células infectadas por virus y otros microbios intracelulares. Algunos linfocitos T, que se denominan **linfocitos T reguladores,** actúan, sobre todo, inhibiendo respuestas inmunitarias. Una pequeña población de linfocitos T que expresan proteínas de superficie celular que se encuentran en los linfocitos NK se denominan **linfocitos NKT;** no se conocen bien sus especificidades ni su función en la defensa del anfitrión. Volveremos para exponer con mayor detalle las propiedades de los linfocitos en el capítulo 2 y capítulos posteriores. Pueden distinguirse diferentes clases de linfocitos por la expresión en su superficie de proteínas que se denominan moléculas CD y están numeradas (v. capítulo 2).

El inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas y su desarrollo requiere la captación de los antígenos y su exposición ante unos linfocitos específicos. Las células que cumplen esta misión se denominan **células presentadoras de antígenos** (APC). Entre ellas, las más especializadas son las **células dendríticas,** encargadas de atrapar los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a unos linfocitos T vírgenes para desencadenar las respuestas inmunitarias. Otros tipos celulares también actúan como APC en diversas etapas de las respuestas inmunitarias celular y humoral. En el capítulo 6 describiremos las funciones de estas APC.

La activación de los linfocitos por los antígenos provoca numerosos mecanismos destinados a eliminar su presencia. Este objetivo requiere la participación de unas células llamadas **células efectoras,** porque intervienen en los efectos finales obtenidos con la respuesta inmunitaria, que consisten en deshacerse del microbio. Los linfocitos T activados, los fagocitos mononucleares y otros leucocitos actúan como células efectoras en sus distintas modalidades.

Los linfocitos y las APC se encuentran concentrados en unos órganos linfáticos independientes desde el punto de vista anatómico, donde interaccionan entre sí para iniciar las respuestas inmunitarias. Los linfocitos también están presentes en la sangre; desde ella, pueden volver a circular por los tejidos linfáticos y asentarse en lugares periféricos expuestos a los antígenos para proceder a su eliminación (v. capítulo 3).

Las células del sistema inmunitario interaccionan entre sí y con otras células del anfitrión durante las fases de iniciación y efectora de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Muchas de estas interacciones están mediadas por citocinas. Describiremos las funciones de algunas citocinas cuando expongamos las respuestas inmunitarias en que estas proteínas desempeñan funciones importantes.

## GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS A LOS MICROBIOS

Ahora que hemos introducido los componentes fundamentales del sistema inmunitario y sus propiedades, conviene sintetizar los principios que rigen las respuestas inmunitarias frente a los distintos tipos de microbios. Un resumen de esta clase servirá de fundamento de las materias que se explican a lo largo del libro. El sistema inmunitario tiene que combatir muchos microorganismos muy dispares. Tal como veremos brevemente, algunos rasgos de las respuestas inmunitarias son comunes a todos los microorganismos infecciosos y otros pertenecen exclusivamente a distintas clases de estos microbios. Las cuestiones fundamentales que interesan a la inmunología consisten en saber cómo se ponen en marcha, orquestan y controlan estas reacciones inmunitarias adaptativas. Comenzamos por ofrecer una explicación sobre la respuesta inmunitaria innata.

### La respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios

El sistema inmunitario innato obstaculiza la entrada de los microorganismos y elimina o limita el crecimiento de muchos de ellos capaces de colonizar los tejidos. Los principales puntos de interacción entre las personas y su medio —la piel, los pulmones y los aparatos digestivo y respiratorio— se encuentran revestidos por epitelios continuos, que actúan como barreras para impedir la entrada de los microbios procedentes del medio externo. Si al final abren con éxito una brecha en estas barreras epiteliales, se encuentran con otras células de la inmunidad innata. La respuesta inmunitaria celular innata a los microbios consiste en dos tipos principales de reacciones: inflamación y defensa antivírica. La **inflamación** es el proceso de reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas desde la sangre, su acumulación en los tejidos y su activación para destruir los microbios. En muchas de estas reacciones intervienen citocinas, que producen las células dendríticas, los macrófagos y otros tipos de células durante las reacciones inmunitarias innatas. Los principales leucocitos que se reclutan en la inflamación son los fagocitos, los neutrófilos (que tienen una vida corta en los tejidos) y los monocitos (que se desarrollan en macrófagos tisulares). Los fagocitos ingieren microbios y células muertas, y los destruyen en las vesículas intracelulares. La **defensa antivírica** consiste en una reacción mediada por citocinas en la que las células adquieren resistencia frente a la infección vírica y se destruyen las células infectadas por virus mediante células especializadas del sistema inmunitario innato, los linfocitos citolíticos naturales (NK).

Los microbios capaces de resistir estas reacciones defensivas de los tejidos pueden entrar en la sangre, donde son reconocidos por las proteínas circulantes de la inmunidad innata. Entre las proteínas plasmáticas más importantes de la inmunidad innata se encuentran los componentes del sistema del complemento. Cuando las proteínas del complemento son activadas por las superficies microbianas, se generan productos de la escisión proteolítica que median las respuestas inflamatorias, cubren (opsonizan) los microbios para potenciar su fagocitosis y provocan su lisis directamente. Otras proteínas plasmáticas entran en las zonas de infección durante las reacciones inflamatorias y ayudan a combatir a los microbios en los tejidos extravasculares.

Las reacciones de inmunidad innata controlan e incluso erradican las infecciones. Sin embargo, como ya se ha mencionado, muchos microbios patógenos han evolucionado para resistir la inmunidad innata. La defensa contra estos microorganismos patógenos requiere los mecanismos más potentes y especializados de la inmunidad adaptativa.

### La respuesta inmunitaria adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo recurre a tres estrategias principales para combatir a la mayoría de los microbios.

- ***Anticuerpos.*** Los anticuerpos secretados se unen a los microorganismos extracelulares, bloquean su capacidad para infectar las células del anfitrión y favorecen su ingestión por los fagocitos y su destrucción posterior.
- ***Fagocitosis.*** Los fagocitos ingieren los microbios y los destruyen, y los anticuerpos y los linfocitos T cooperadores fomentan sus capacidades microbicidas.
- ***Muerte de la célula.*** Los linfocitos T citotóxicos (CTL) destruyen las células infectadas por los microbios que son inaccesibles a los anticuerpos y a la destrucción por los fagocitos.

El objetivo de la respuesta adaptativa consiste en activar uno o varios de estos mecanismos de defensa contra los diversos microbios que puedan hallarse presentes en distintos lugares anatómicos, como los intestinos o las vías respiratorias, la circulación o el interior de las células.

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan en fases secuenciales, cada una correspondiente a reacciones particulares de los linfocitos (fig. 1-6). Empezaremos este apartado sobre las generalidades de la inmunidad adaptativa con el primer paso, que es el reconocimiento de los antígenos.

#### *La captura y presentación de los antígenos microbianos*

Como el número de linfocitos vírgenes que son específicos frente a cualquier antígeno es muy pequeño (del orden de 1 cada $10^5$ o $10^6$ linfocitos) y la cantidad de antígeno disponible también puede serlo, hacen falta unos mecanismos especiales para captar los microbios, concentrar sus antígenos en el lugar correcto y exponerlos a los linfocitos específicos. Las células dendríticas que se encuentran situadas en los epitelios y los tejidos conjuntivos atrapan los microorganismos, digieren sus proteínas en fragmentos y expresan en su superficie los péptidos microbianos unidos a las moléculas del MHC, que están especializadas en la presentación de péptidos al sistema inmunitario adaptativo. Las células dendríticas transportan su

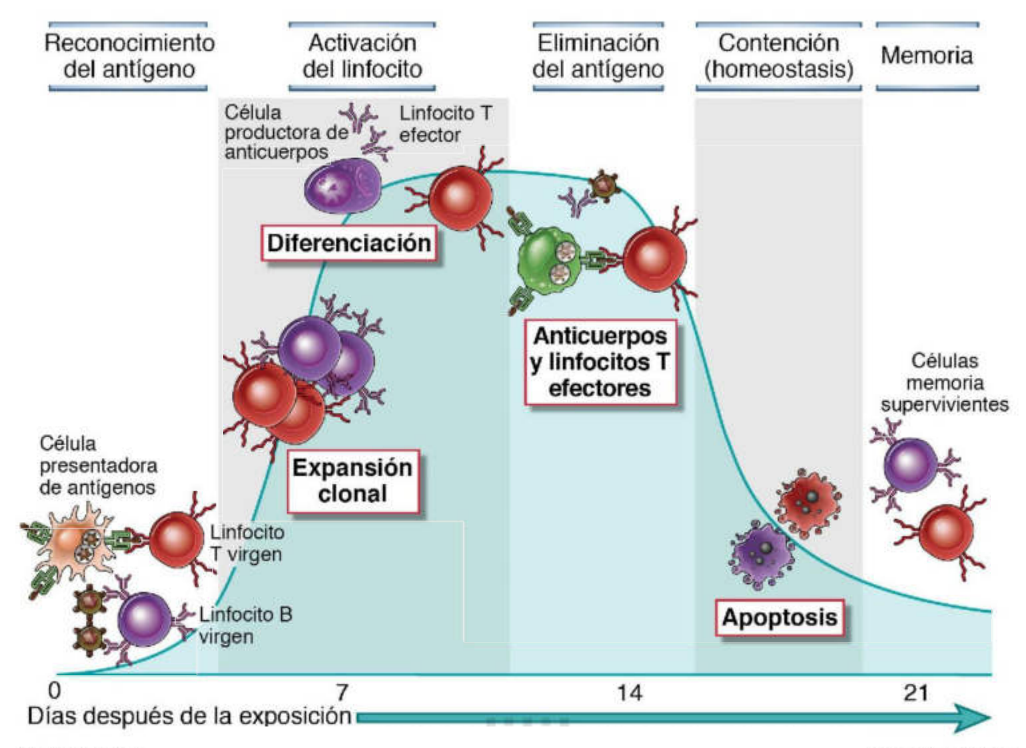



**FIGURA 1-6 Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.** Las respuestas inmunitarias adaptativas constan de fases distintas; las tres primeras son el reconocimiento del antígeno, la activación de los linfocitos y la eliminación del antígeno (la fase efectora). La respuesta se contrae (declina) a medida que los linfocitos estimulados por el antígeno mueren por apoptosis, lo que restaura la homeostasis, y las células específicas frente al antígeno que sobreviven son responsables de la memoria. La duración de cada fase puede variar en diferentes respuestas inmunitarias. El eje y representa una medida arbitraria de la magnitud de la respuesta. Estos principios se aplican a la inmunidad humoral (mediada por linfocitos B) y a la inmunidad celular (mediada por linfocitos T).

cargamento antigénico hasta los ganglios linfáticos de drenaje por los que constantemente recirculan los linfocitos T vírgenes. De este modo, la probabilidad de que un linfocito T con receptores para un antígeno particular encuentre a ese antígeno aumenta considerablemente al concentrar muchos antígenos y linfocitos T en la misma localización anatómica. Las células dendríticas también presentan péptidos microbianos en el bazo.

Los microorganismos íntegros o los antígenos microbianos que llegan a los ganglios linfáticos y al bazo son reconocidos por linfocitos B específicos en su forma sin procesar (natural). Ciertas APC también pueden presentar los antígenos a los linfocitos B en los órganos linfáticos.

### *Reconocimiento del antígeno por los linfocitos*

Hay linfocitos específicos frente a un gran número de antígenos antes de exponerse ellos y, cuando un antígeno entra en un órgano linfoide secundario, se une (selecciona) a las células específicas y las activa (fig. 1-7). Este concepto fundamental se denomina **hipótesis de la selección clonal.** La postuló Niels Jerne en 1955 y fue enunciada de forma más clara por Macfarlane Burnet en 1957, como una hipótesis que explica cómo puede responder el sistema inmunitario a un gran número y variedad de antígenos. Según esta hipótesis, se desarrollan clones de linfocitos específicos frente al antígeno antes de exponerse al antígeno e independientemente de él. Un «clon» se refiere a un linfocito de una especificidad y su progenie. Una característica del sistema inmunitario es que genera un número muy elevado de clones durante la maduración de los linfocitos, lo que maximiza el potencial de reconocimiento de microbios diversos.

La activación de linfocitos T vírgenes requiere el reconocimiento de complejos péptido-MHC presentados por las células dendríticas. Como los receptores del linfocito T son específicos frente a los péptidos asociados al MHC, estos linfocitos pueden interactuar solo con antígenos asociados a células (porque las moléculas del MHC son proteínas de la superficie celular) y no con antígenos libres. Esta característica es necesaria, porque todas las funciones de los linfocitos T dependen de sus interacciones físicas con otras células. Para responder, los linfocitos T deben reconocer no solo antígenos, sino otras moléculas, llamadas **coestimuladores,** que los microbios inducen en las APC. El reconocimiento del antígeno proporciona especificidad a la respuesta inmunitaria y la necesidad de coestimulación asegura que los linfocitos T respondan a los microbios (los inductores de moléculas coestimuladoras) y no a sustancias inocuas.

Los linfocitos B usan sus receptores para el antígeno (moléculas de anticuerpo unidas a la membrana) para reconocer antígenos de tipos químicos muy diferentes.

La unión del antígeno a sus receptores y otras señales inducen la proliferación y diferenciación del linfocito. Las reacciones y funciones de los linfocitos T y B difieren de forma muy importante, y es mejor considerarlas por separado.

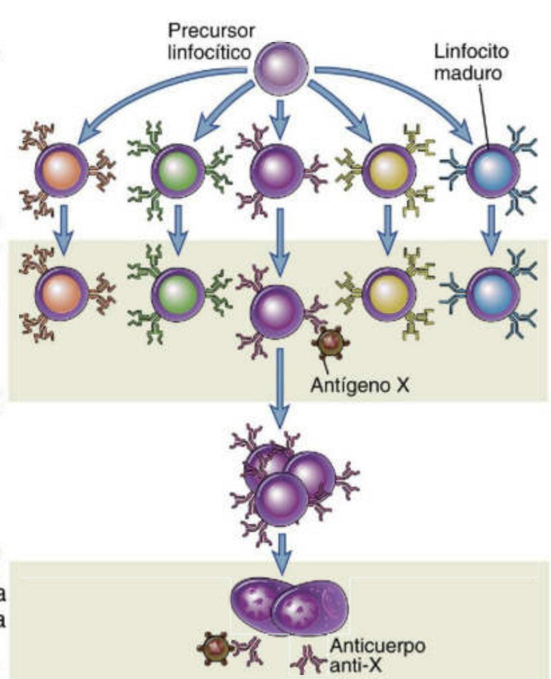



**FIGURA 1-7 Hipótesis de la selección clonal.** Cada antígeno (X) selecciona un clon preexistente de linfocitos específicos y estimula su proliferación y diferenciación. El diagrama muestra solo linfocitos B que dan lugar a células efectoras secretoras de anticuerpos, pero se aplica el mismo principio a los linfocitos T.

### *Inmunidad celular: activación de linfocitos T y eliminación de microbios intracelulares*

Los linfocitos T CD4+ cooperadores activados proliferan y se diferencian en células efectoras, cuyas funciones están mediadas en gran medida por las citocinas secretadas. Cuando los linfocitos T CD4+ vírgenes son activados por el antígeno, secretan la citocina interleucina 2 (IL-2), que es un factor de crecimiento que estimula la proliferación (expansión clonal) de los linfocitos T específicos frente al antígeno. Parte de la progenie de estos linfocitos activados se diferencia en células efectoras que pueden secretar diferentes grupos de citocinas y así realizar diferentes funciones. Muchas de las células efectoras abandonan los órganos linfáticos donde se generaron y migran a las zonas de infección e inflamación acompañante. Cuando estos linfocitos T efectores diferenciados se encuentran de nuevo con microbios asociados a células, se activan para realizar las funciones responsables de la eliminación de los microbios. Algunos linfocitos T CD4+ cooperadores secretan citocinas que reclutan leucocitos y estimulan la producción de sustancias microbicidas en los fagocitos. De este modo, estos linfocitos T ayudan a los fagocitos a matar a los microorganismos patógenos infecciosos. Otros linfocitos T CD4+ cooperadores secretan citocinas que ayudan a los linfocitos B a producir un tipo de anticuerpo llamado inmunoglobulina E (IgE) y activan a leucocitos llamados eosinófilos, que son capaces de matar a parásitos que pueden ser demasiado grandes para ser fagocitados. Como expondremos a continuación, algunos linfocitos T CD4+ cooperadores permanecen en los órganos linfáticos y estimulan las respuestas de los linfocitos B.

Los linfocitos CD8+ activados proliferan y se diferencian en CTL que matan a células que albergan microbios en su citoplasma. Estos microbios pueden ser virus que infectan muchos tipos de células o bacterias que son ingeridas por los macrófagos, pero escapan de las vesículas fagocíticas hacia el citoplasma (donde son inaccesibles a la maquinaria lítica de los fagocitos, limitada en gran medida a las vesículas). Al destruir a las células infectadas, los CTL eliminan los reservorios de la infección.

### *Inmunidad humoral: activación de linfocitos B y eliminación de microbios extracelulares*

Al activarse mediante los antígenos, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células que secretan diferentes clases de anticuerpos con distintas funciones. La respuesta de los linfocitos B a los antígenos proteínicos requiere señales activadoras (cooperadoras) de los linfocitos T CD4+ (que es la razón histórica de llamar a estos linfocitos T cooperadores). Los linfocitos B pueden responder a muchos antígenos no proteínicos sin la participación de otras células.

Parte de la progenie de los clones expandidos de linfocitos B se diferencia en **células plasmáticas** secretoras de anticuerpos. Cada célula plasmática secreta anticuerpos que tienen la misma zona de unión al antígeno que los anticuerpos de su superficie (receptores del linfocito B), que reconocen en primer lugar al antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción, sobre todo, de la clase de anticuerpos llamada IgM. Los antígenos proteínicos inducen la producción de anticuerpos de clases funcionales diferentes (IgG, IgA, IgE) a partir de un solo clon de linfocitos B. La producción de clases de anticuerpos, con diferentes funciones, se denomina cambio de clase. El proceso requiere la acción de linfocitos T cooperadores; proporciona plasticidad a la respuesta de anticuerpos, lo que la capacita para intervenir en muchas funciones. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de anticuerpos con una afinidad cada vez mayor por el antígeno. Este proceso, llamado maduración de la afinidad, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral.

La respuesta inmunitaria humoral combate los microbios de muchas formas. Los anticuerpos se unen a los microbios y

evitan que infecten a las células, con lo que neutralizan a los microbios. De hecho, los anticuerpos son los únicos mecanismos de la inmunidad adaptativa que impiden que se establezca una infección; esta es la razón por la que la producción de anticuerpos potentes es un objetivo clave de la vacunación. Los anticuerpos IgG cubren a los microbios y los marcan para la fagocitosis, porque los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para partes de las moléculas de IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento, y los productos del complemento promueven la fagocitosis y la destrucción de los microbios. Algunos anticuerpos sirven a funciones especiales en zonas anatómicas particulares. La IgA la transporta el epitelio de la mucosa y neutraliza los microbios en las superficies de las mucosas, como en los aparatos respiratorio y digestivo. La IgG materna se transporta activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que su sistema inmunitario madure. La mayoría de los anticuerpos tienen semividas de pocos días, pero la mayor parte de los anticuerpos IgG tienen semividas de unas 3 semanas. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran a la médula ósea y viven durante años, con lo que continúan produciendo cantidades bajas de anticuerpos. Los anticuerpos que secretan estas células plasmáticas de vida larga proporcionan protección inmediata si el microbio vuelve a infectar al sujeto. La protección más eficaz la proporcionan las células memoria que activa el microbio, y que se diferencian rápidamente para generar un gran número de células plasmáticas.

#### *Memoria inmunitaria*

Una respuesta inmunitaria eficaz elimina los microbios que iniciaron la respuesta. A esto le sigue la fase de contención, en la que los clones expandidos de linfocitos mueren y se restaura la homeostasis.

La activación inicial de los linfocitos genera **células memoria** longevas, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Las células memoria combaten mejor los microbios que los linfocitos vírgenes, porque, como se mencionó, las células memoria representan una reserva expandida de linfocitos específicos frente al antígeno (más numerosa que los linfocitos vírgenes específicos frente al antígeno), y responden con mayor rapidez y eficacia contra el antígeno que las células vírgenes. Esta es la razón por la que la generación de respuestas de memoria es otro objetivo importante de la vacunación. Expondremos las propiedades de los linfocitos memoria en los siguientes capítulos.

En el resto del libro describiremos con detalle las fases de reconocimiento, activación, regulación y efectora de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Los principios introducidos en este capítulo recurren a lo largo de todo el libro.



## RESUMEN

- La inmunidad protectora contra los microbios está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas más tardías de la inmunidad adaptativa. Las respuestas inmunitarias innatas son estimuladas por estructuras moleculares compartidas por grupos de microbios y moléculas expresadas por células del anfitrión dañadas. La inmunidad adaptativa es específica frente a diferentes antígenos microbianos y no microbianos, y aumenta con exposiciones repetidas al antígeno (memoria inmunitaria).
- La inmunidad humoral está mediada por los linfocitos B y sus productos secretados, como los anticuerpos, y sus funciones en la defensa contra los microbios extracelulares. La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T y sus productos, como las citocinas, y es importante para la defensa contra los microbios intracelulares.
- La inmunidad puede adquirirse por una respuesta al antígeno (inmunidad activa) o conferirse mediante la transferencia de anticuerpos o células efectoras (inmunidad pasiva).
- Muchas propiedades del sistema inmunitario son fundamentales para sus funciones normales. Entre ellas están la especificidad frente a diferentes antígenos, un repertorio diverso capaz de reconocer una amplia variedad de antígenos, el recuerdo de la exposición al antígeno, la capacidad de expandir rápidamente los clones de linfocitos específicos frente al antígeno, las respuestas especializadas frente a diferentes microbios, el mantenimiento de homeostasis y la capacidad de discriminar entre antígenos extraños y propios.
- Los linfocitos son las únicas células capaces de reconocer de forma específica antígenos, y por ello son las principales células de la inmunidad adaptativa. La población total de linfocitos consta de muchos clones, cada uno con un receptor para el antígeno y especificidad únicos. Los dos principales subgrupos de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T, y difieren en sus receptores para el antígeno y en sus funciones. La célula presentadora de antígenos especializada captura antígenos microbianos y los muestra para que sean reconocidos por los linfocitos. La eliminación de los antígenos requiere a menudo la participación de varias células efectoras.
- La respuesta inmunitaria adaptativa la inicia el reconocimiento de antígenos extraños por linfocitos específicos. Los linfocitos responden mediante proliferación y diferenciación en células efectoras, cuya función es eliminar al antígeno y convertirse en células memoria, que muestran respuestas potenciadas ante posteriores encuentros con el antígeno. La activación de los linfocitos requiere el antígeno y señales adicionales que pueden proporcionar los microbios o las respuestas inmunitarias innatas que se producen frente a ellos.
- Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores ayudan a los macrófagos a eliminar los microbios ingeridos y a los linfocitos B a producir anticuerpos. Los CTL $CD8^+$ provocan la lisis a las células que albergan microorganismos intracelulares, con lo que eliminan los reservorios de la infección.
- Los anticuerpos, los productos de los linfocitos B, neutralizan la infecciosidad de los microbios y promueven su eliminación por los fagocitos y por la activación del sistema del complemento.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Burnet FM: A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection, *Australian Journal of Science* 20:67-69, 1957.

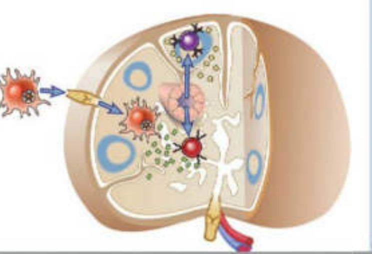
Jerne NK: The natural-selection theory of antibody formation, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 41:849-857, 1955.

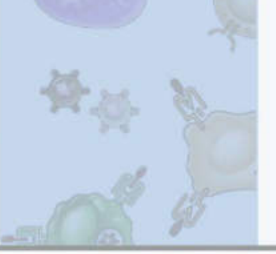
Litman GW, Rast JP, Fugmann SD: The origins of vertebrate adaptive immunity, *Nature Reviews Immunology* 10:543-553, 2010.

Silverstein AM: *Paul Erlich's receptor immunology: the magnificent obsession*, New York, 2001, Academic Press.

Silverstein AM: Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute, *Nature Immunology* 4:425-428, 2003.

Travis J: On the origins of the immune system, *Science* 324:580-582, 2009.





CAPÍTULO

# 2

# Células y tejidos del sistema inmunitario



Las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo están presentes normalmente en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos en órganos linfáticos y en forma de células dispersas en casi todos los tejidos. La organización anatómica de estas células y su capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos tiene una importancia fundamental para la generación de las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario se enfrenta a numerosos desafíos con el fin de generar respuestas protectoras eficaces contra microorganismos infecciosos. En primer lugar, el sistema debe ser capaz de responder con rapidez a cantidades reducidas de muchos microbios diferentes que pueden introducirse en cualquier lugar del cuerpo. En segundo lugar, en la respuesta inmunitaria adaptativa, muy pocos linfocitos vírgenes específicos reconocen y responden a un antígeno. En tercer lugar, los mecanismos efectores del sistema inmunitario adaptativo (anticuerpos y linfocitos T efectores) deben localizar y destruir microbios en lugares alejados de la zona donde se indujo la respuesta inmunitaria. La capacidad del sistema inmunitario de enfrentarse a estos desafíos y de realizar de forma óptima sus funciones protectoras depende de las respuestas notablemente rápidas y variadas de las células inmunitarias y de la forma en que estas células se organizan en los tejidos linfáticos y mantienen la capacidad de migrar de un tejido a otro.

Este capítulo describe las células y los tejidos que constituyen el sistema inmunitario. En el capítulo 3 describiremos los patrones de desplazamiento de los linfocitos a través del cuerpo y los mecanismos de migración de los linfocitos y de otros leucocitos.

## CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células que desempeñan funciones especializadas en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas son los fagocitos, las células dendríticas, los linfocitos específicos frente al antígeno y otros diversos leucocitos que actúan eliminando los antígenos. Estas células se presentaron brevemente en el capítulo 1. Aquí describimos la morfología y características funcionales de las células del sistema inmunitario y cómo estas se organizan en los tejidos linfáticos. El número de algunos de estos tipos de células sanguíneas se enumera en la tabla 2-1. Aunque la mayoría de estas células se encuentran en la sangre, sus respuestas a los microbios suelen tener lugar en los tejidos linfáticos y en otros tejidos y por lo tanto pueden no verse cambios en su cantidad en la circulación.

### Fagocitos

***Los fagocitos, entre los que se cuentan los neutrófilos y los macrófagos, son las células cuya principal función es ingerir y destruir los microbios y deshacerse de los tejidos dañados.*** Las respuestas funcionales de los fagocitos en la defensa del anfitrión consisten en una secuencia de pasos: reclutamiento de las células en las zonas de infección, reconocimiento de los microbios y activación por ellos, ingestión de los microbios por el proceso de la fagocitosis y destrucción de los microbios ingeridos. Además, a través del contacto directo y la secreción de citocinas, los fagocitos se comunican con otras células en diversas formas que promueven o regulan las respuestas inmunitarias. Estas funciones de los fagocitos son importantes en la inmunidad innata, que se expone en el capítulo 4, y también en la fase efectora de algunas respuestas inmunitarias adaptativas, como expondremos en el capítulo 10. Como un preludio de exposiciones más detalladas de la función de los fagocitos en las respuestas inmunitarias en posteriores capítulos, ahora describiremos las características morfológicas de los neutrófilos y los macrófagos e introduciremos brevemente sus respuestas funcionales.

**TABLA 2-1 Cifras normales de células sanguíneas**

| | Número medio por microlitro | Límites normales |
|---|---|---|
| Leucocitos | 7,400 | 4,500-11,000 |
| Neutrófilos | 4,400 | 1,800-7,700 |
| Eosinófilos | 200 | 0-450 |
| Basófilos | 40 | 0-200 |
| Linfocitos | 2,500 | 1,000-4,800 |
| Monocitos | 300 | 0-800 |

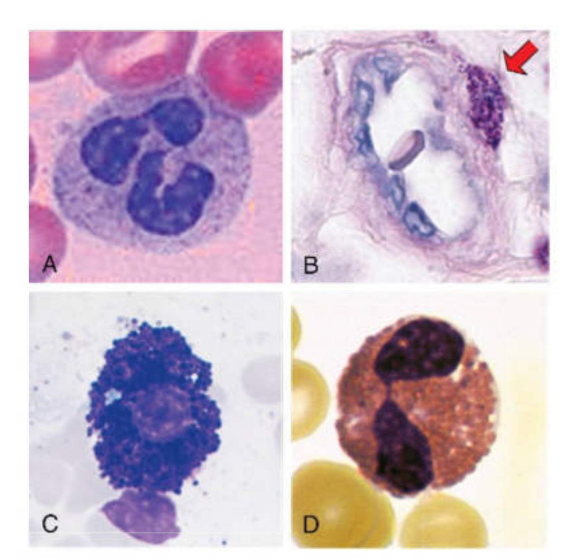



**FIGURA 2-1 Morfología de los neutrófilos, los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos. A.** Microfotografía óptica de un neutrófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa que muestra el núcleo multilobulado, motivo por el cual a estas células también se las llama leucocitos polimorfonucleares, y los gránulos citoplásmicos tenues. **B.** La microfotografía óptica de una sección de piel teñida con Wright-Giemsa muestra un mastocito *(flecha)* adyacente a un pequeño vaso sanguíneo, identificable por el eritrocito que hay en la luz. Los gránulos citoplásmicos del mastocito, que se tiñen de púrpura, están llenos de histamina y otros mediadores que actúan sobre los vasos sanguíneos adyacentes y promueven un aumento del flujo sanguíneo y el reparto de proteínas plasmáticas y leucocitos al tejido. *(Por cortesía del Dr. George Murphy, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)* **C.** La microfotografía óptica de un basófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa muestra los gránulos citoplásmicos característicos teñidos de azul. *(Por cortesía del Dr. Jonathan Hecht, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)* **D.** La microfotografía óptica de un eosinófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa muestra el núcleo segmentado característico y la tinción roja de los gránulos citoplásmicos.

### *Neutrófilos*

***Los neutrófilos, también llamados leucocitos polimorfonucleares, son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias.*** Los neutrófilos circulan como células esféricas de unas 12 a 15 μm de diámetro con numerosas proyecciones membranarias. El núcleo de un neutrófilo está segmentado en tres a cinco lóbulos conectados, de aquí el sinónimo *leucocito polimorfonuclear* (fig. 2-1, *A*). El citoplasma contiene gránulos de dos tipos. La mayoría, llamados gránulos específicos, están llenos de enzimas como la lisozima, la colagenasa y la elastasa. Estos gránulos no se tiñen intensamente con las tinciones básicas ni ácidas (hematoxilina y eosina, respectivamente), lo que distingue a los gránulos del neutrófilo de los de otros tipos de granulocitos circulantes, llamados **basófilos** y **eosinófilos.** El resto de los gránulos de los neutrófilos, llamados gránulos azurófilos, son lisosomas que contienen enzimas y otras sustancias microbicidas, como las defensinas y las catelicidinas, que expondremos en el capítulo 4. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y surgen de los precursores que también originan los fagocitos mononucleares. La producción de neutrófilos es activada por el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Un ser humano adulto produce más de $1 \times 10^{11}$ neutrófilos al día, y cada uno circula en la sangre durante horas o días. Los neutrófilos pueden migrar a lugares de infección rápidamente tras la entrada de microbios. Después de entrar en los tejidos, los neutrófilos actúan durante 1 o 2 días y después mueren.

### *Fagocitos mononucleares*

***El sistema fagocítico mononuclear comprende células circulantes llamadas monocitos y células residentes en los tejidos llamadas macrófagos.*** Los macrófagos, que se distribuyen ampliamente en los órganos y el tejido conjuntivo, desempeñan funciones centrales en las inmunidades innata y adaptativa. Muchos tejidos están poblados de macrófagos residentes de vida larga derivados de precursores del saco vitelino o del hígado fetal durante el desarrollo fetal y asumen fenotipos especializados dependiendo del órgano (fig. 2-2). Son ejemplos de ellas las células de Kupffer que recubren los sinusoides en el hígado, los macrófagos sinusoidales en el bazo, los macrófagos alveolares en el pulmón y las células microgliales en el encéfalo. En los adultos, las células de línea macrofágica surgen de células precursoras comprometidas que existen en la médula ósea, dirigidas por una proteína llamada factor estimulante de colonias de monocitos (o macrófagos) (M-CSF). Estos precursores maduran en los monocitos, que entran y circulan en la sangre (v. fig. 2-2), y después emigran a los tejidos, especialmente durante las reacciones inflamatorias, donde se convierten en macrófagos.

Los monocitos tienen diámetros de 10 a 15 μm y poseen núcleos en forma de riñón y un citoplasma finamente granular que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos del citoesqueleto (fig. 2-3). Los monocitos son heterogéneos y consisten en diferentes subgrupos distinguibles por marcadores de la superficie celular y funciones. En los seres humanos y en los ratones, los monocitos más numerosos, llamados a veces monocitos clásicos, producen abundantes mediadores inflamatorios y son reclutados con rapidez en los lugares de infección o lesión tisular. En los seres humanos, estos monocitos pueden identificarse por la expresión elevada en su superficie de CD14 y la nula expresión de CD16 ($CD14^{++}CD16^{-}$), y en los ratones el subgrupo equivalente puede identificarse como $Ly6^{alto}$. Los monocitos no clásicos, que suponen una minoría de los monocitos sanguíneos, son $CD14^{+}CD16^{++}$ en los seres humanos y $Ly6c^{bajo}$ en los ratones. Estas células ayudan a reparar los tejidos después de la lesión y se sabe que se arrastran por las superficies endoteliales (lo que se describe como *patrullaje*). También se ha descrito en humanos un subgrupo intermedio ($CD14^{++}CD16^{+}$).

Órganos hematopoyéticos fetales (saco vitelino, hígado)
Sangre
Tejido
Célula troncal hematopoyética
Precursor de macrófago en tejido embrionario
Diferenciación
Encéfalo: Células de la microglía
Hígado Células de Kupffer
Pulmón Macrófagos alveolares
Bazo: Macrófagos sinusoidales

Médula ósea
Célula troncal hematopoyética
Precursor de monocito y célula dendrítica
Monoblasto
Monocito
Activación
Macrófago
Macrófagos activados



**FIGURA 2-2 Maduración de los fagocitos mononucleares.** Los macrófagos residentes tisulares, que se diferencian en formas especializadas en órganos particulares, derivan de precursores presentes en el saco vitelino y el hígado fetal durante la vida fetal. Los monocitos surgen de una célula precursora de la línea mielocítica en la médula ósea, circulan en la sangre y son reclutados durante las reacciones inflamatorias en los tejidos, donde maduran más hasta convertirse en macrófagos. Hay subgrupos de monocitos sanguíneos que tienen funciones inflamatorias o reparadoras distintas *(no mostrados)*.

Los macrófagos tisulares realizan varias funciones importantes en las inmunidades innata y adaptativa.

- Una función importante de los macrófagos en la defensa del anfitrión es ingerir y matar microbios. Entre los mecanismos de eliminación, que se exponen en el capítulo 4, están la generación enzimática de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, que son tóxicas para los microbios, y la digestión proteolítica.
- Además de ingerir microbios, los macrófagos también ingieren células muertas del anfitrión, incluidas las células que mueren en los tejidos debido a traumatismos o interrupciones del aporte sanguíneo y los neutrófilos que se acumulan en los lugares de infección. Esto forma parte del proceso de limpieza que sigue a la infección o la lesión tisular estéril. Los macrófagos también reconocen e ingieren células apoptósicas antes de que estas puedan liberar su contenido e inducir respuestas inflamatorias. A lo largo del cuerpo

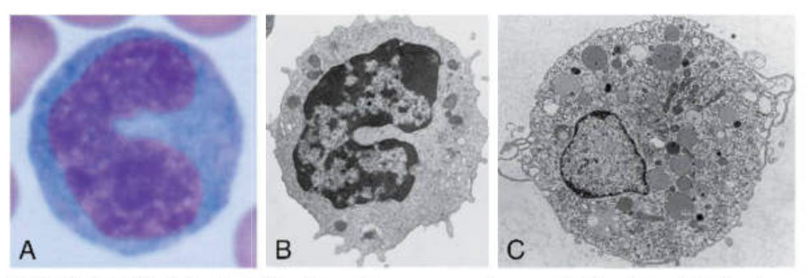



**FIGURA 2-3 Morfología de los fagocitos mononucleares. A.** Microfotografía óptica de un monocito en una extensión de sangre periférica. **B.** Microfotografía electrónica de un monocito de la sangre periférica. *(Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.)* **C.** Microfotografía electrónica de un macrófago tisular activado que muestra numerosas vacuolas fagocíticas y orgánulos citoplásmicos. *(Tomado de Fawcett DW:* Bloom and Fawcett: a textbook of histology, *12th ed, New York, 1994, Chapman & Hall. Con la amable autorización de Springer Science and Business Media.)*

y de la vida de un sujeto, las células no deseadas mueren por apoptosis, como parte de muchos procesos fisiológicos, como el desarrollo, el crecimiento y la renovación de tejidos sanos, y los macrófagos deben eliminar las células muertas.

- Los macrófagos activados secretan distintas citocinas que actúan sobre células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos para potenciar el reclutamiento de más monocitos y otros leucocitos de la sangre hacia las zonas de infecciones, lo que amplifica la respuesta protectora contra los microbios. Algunas importantes citocinas derivadas de macrófagos se exponen en el capítulo 4.
- Los macrófagos sirven de APC que presentan antígenos a los linfocitos T y los activan. Esta función es importante en la fase efectora de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T (v. capítulo 10).
- Los macrófagos promueven la reparación de tejidos dañados al estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogenia) y la síntesis de matriz extracelular rica en colágeno (fibrosis). Estas funciones están mediadas por citocinas secretadas por los macrófagos que actúan sobre varias células tisulares.

***Los macrófagos se activan para realizar sus funciones al reconocer muchos tipos diferentes de moléculas microbicidas, así como moléculas del anfitrión producidas en respuesta a las infecciones y lesiones.*** Estas diversas moléculas activadoras se unen a receptores específicos productores de señales localizados en la superficie del macrófago o en su interior. Un ejemplo de estos receptores es el receptor de tipo *toll*, que tiene una importancia fundamental en la inmunidad innata y se expondrá con detalle en el capítulo 4. Los macrófagos también se activan cuando receptores presentes en su membrana plasmática se unen a opsoninas en la superficie de los microbios. Las opsoninas son sustancias que cubren partículas para la fagocitosis. Ejemplos de receptores de opsoninas son los receptores para el complemento y los receptores para Fc de los anticuerpos, que se exponen en el capítulo 13. En la inmunidad adaptativa, los macrófagos son activados por citocinas secretadas y proteínas de membrana expresadas por los linfocitos T, que se exponen en el capítulo 10.

***Los macrófagos pueden adquirir capacidades funcionales especiales, dependiendo de los tipos de estímulos activadores a los que se exponen.*** El ejemplo más claro de esto es la respuesta de los macrófagos a diferentes citocinas producidas por subgrupos de linfocitos T. Algunas de estas citocinas activan a los macrófagos, que matan a los microbios de forma muy eficiente, lo que se llama **activación clásica.** Otras citocinas activan a los macrófagos para que promuevan la reestructuración y reparación tisulares, lo que se llama **activación alternativa.** Estas diferentes formas de activación y las citocinas implicadas se exponen en el capítulo 10. Los macrófagos también pueden asumir diferentes formas morfológicas después de activarse por medio de estímulos externos, como los microbios. Algunos desarrollan abundante citoplasma y se denominan células epitelioides por su parecido a las células epiteliales de la piel. Los macrófagos activados pueden fusionarse y formar células gigantes multinucleadas.

Los macrófagos suelen responder a los microbios casi con tanta rapidez como los neutrófilos, pero los macrófagos sobreviven mucho más en las zonas de inflamación. Al contrario que los neutrófilos, los macrófagos no están diferenciados en su forma terminal y pueden sufrir divisiones celulares en una zona inflamatoria. Por tanto, los macrófagos son las células efectoras dominantes en los estadios finales de la respuesta inmunitaria innata, varios días después del comienzo de la infección.

## Mastocitos, basófilos y eosinófilos

Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos son tres células adicionales que participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Los tres tipos de células comparten la característica común de tener gránulos citoplásmicos llenos de varios mediadores inflamatorios y antimicrobianos. Otra característica común de estas células es su implicación en respuestas inmunitarias que protegen contra helmintos y reacciones que causan enfermedades alérgicas. Describiremos las características de estas células en este apartado y expondremos sus funciones con más detalle en el capítulo 20.

### *Mastocitos*

***Los mastocitos son células derivadas de la médula ósea presentes en la piel y los epitelios mucosos que contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de histamina y otros mediadores.*** La citocina factor de célula troncal (también llamada ligando de c-Kit) es esencial para el desarrollo del mastocito. Los mastocitos maduros no se encuentran normalmente en la circulación, sino que están en los tejidos, habitualmente junto a vasos sanguíneos pequeños y nervios (fig. 2-1, *B*). Su citoplasma contiene numerosos gránulos rodeados de membrana que están llenos de proteoglucanos ácidos que se unen a pigmentos básicos. Los mastocitos expresan en la membrana receptores de afinidad alta para un tipo de anticuerpo llamado IgE y suelen estar cubiertos por ellos. Cuando los anticuerpos que están en la superficie del mastocito se unen al antígeno, se inducen acontecimientos transmisores de señales que conducen a la liberación del contenido del gránulo citoplásmico hacia el espacio extracelular. El contenido granular liberado, incluida la histamina, promueve cambios en los vasos sanguíneos que producen inflamación. Los mastocitos actúan como centinelas en los tejidos, donde reconocen los productos microbianos y responden produciendo citocinas y otros mediadores que inducen la inflamación. Estas células proporcionan una defensa frente a los helmintos y otros microbios, pero son también responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas (v. capítulo 20).

### *Basófilos*

***Los basófilos son granulocitos sanguíneos con muchas similitudes estructurales y funcionales con los mastocitos.*** Como otros granulocitos, los basófilos derivan de progenitores de la médula ósea (una línea diferente a la de los mastocitos), maduran en la médula ósea y circulan en la sangre. Los basófilos constituyen menos del 1% de los leucocitos sanguíneos (v. tabla 2-1). Aunque normalmente no están presentes en los tejidos, los basófilos pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias. Los basófilos contienen gránulos que se unen a pigmentos básicos (fig. 2-1, *C*) y son capaces de sintetizar muchos de los mismos mediadores que los mastocitos. Como los mastocitos, los basófilos expresan receptores para la IgE, ligan IgE y pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE. Como el número de basófilos es bajo en los tejidos, su importancia en la defensa del anfitrión y en las reacciones alérgicas es incierta.

### *Eosinófilos*

***Los eosinófilos son granulocitos sanguíneos que expresan gránulos citoplásmicos que contienen enzimas lesivas para las paredes celulares de los parásitos, pero que también pueden dañar los tejidos del anfitrión.*** Los gránulos de los eosinófilos

contienen proteínas básicas que ligan pigmentos ácidos como la eosina (fig. 2-1, *D*). Como los neutrófilos y los basófilos, los eosinófilos derivan de la médula ósea. Las citocinas GM-CSF, IL-3 e IL-5 promueven la maduración del eosinófilo a partir de los precursores mielocíticos. Algunos eosinófilos están presentes normalmente en los tejidos periféricos, en especial en los recubrimientos mucosos de las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria, y su número puede aumentar por su reclutamiento de la sangre en el marco de la inflamación.

## Células presentadoras de antígenos

***Las células presentadoras de antígenos (APC) son células que capturan antígenos microbianos y de otros tipos, que los muestran a los linfocitos y producen señales que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos.*** Por acuerdo, APC suele referirse a una célula que presenta antígenos a los linfocitos T. El principal tipo de APC que participa en la iniciación de las respuestas de linfocitos T es la **célula dendrítica.** Los macrófagos y los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T en las respuestas inmunitarias celulares y humorales, respectivamente. Un tipo celular especializado llamado **célula dendrítica folicular** presenta los antígenos a los linfocitos B durante fases particulares de las respuestas inmunitarias humorales. Muchas APC, como las células dendríticas y los macrófagos, reconocen también a los microbios y responden frente a ellos durante las reacciones inmunitarias innatas y así unen las reacciones inmunitarias innatas a las respuestas del sistema inmunitario adaptativo. Además de la introducción presentada aquí, la función de las APC se describe con mayor detalle en el capítulo 6.

### Células dendríticas

***Las células dendríticas son las APC más importantes que activan a los linfocitos T vírgenes y pueden desempeñar funciones importantes en las respuestas innatas a las infecciones y en la alianza entre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.*** Tienen proyecciones membranarias largas y capacidad fagocítica, y están distribuidas ampliamente en los tejidos linfáticos, el epitelio mucoso y el parénquima de los órganos. La mayor parte de las células dendríticas constituyen la línea mielocítica de células hematopoyéticas y surgen de un precursor que puede diferenciarse también en monocitos, pero no en granulocitos (fig. 2-4). La maduración de las células dendríticas depende de una citocina llamada ligando de Flt3, que se une al receptor tirosina cinasa Flt3 situado en las células precursoras. De forma análoga a los macrófagos, las células dendríticas expresan receptores que reconocen moléculas producidas habitualmente por microbios y no por células de los mamíferos, y responden a los microbios secretando citocinas.

La mayoría de las células dendríticas en la piel, las mucosas y el parénquima de los órganos, que se llaman **células dendríticas clásicas** (o **tradicionales**), responden a los microbios emigrando a los ganglios linfáticos, donde presentan los antígenos proteínicos microbianos a los linfocitos T. Una subpoblación de células dendríticas, llamadas **células dendríticas plasmocitoides,** responde pronto a la infección vírica. Reconocen ácidos nucleicos de los virus intracelulares y producen proteínas solubles llamadas interferones del tipo I, que tienen potentes actividades antivíricas. Las poblaciones de células dendríticas pueden derivar también de precursores embrionarios y, durante la inflamación, de monocitos.

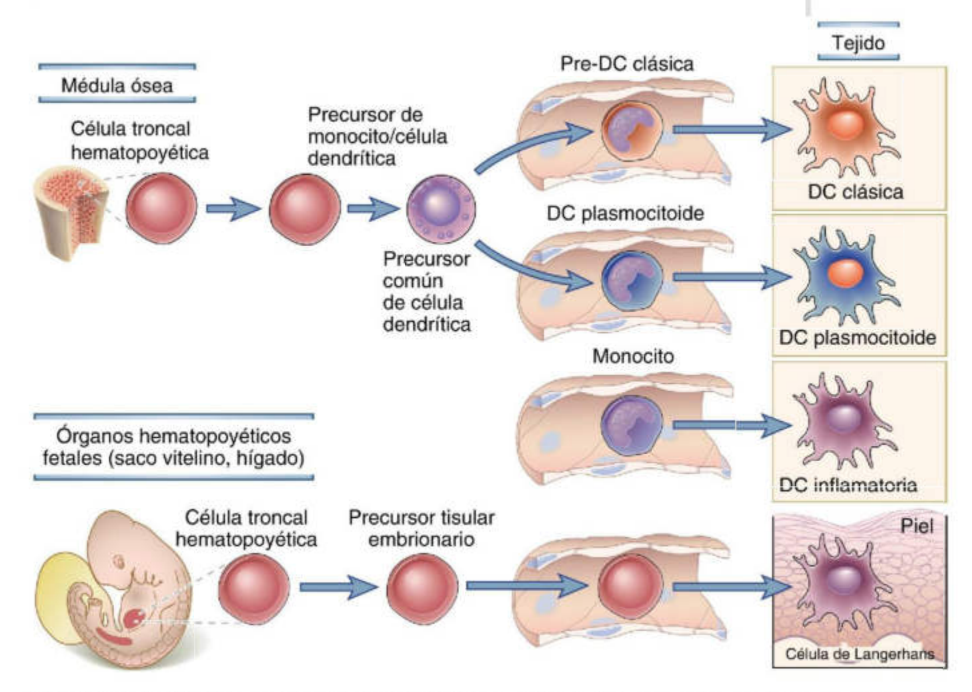



**FIGURA 2-4 Maduración de las células dendríticas.** Las células dendríticas surgen de una célula precursora común de la línea mielocítica en la médula ósea que se diferencia en subgrupos, y los principales son las células dendríticas clásicas y las células dendríticas plasmocitoides. Las células dendríticas inflamatorias pueden surgir de los monocitos en los tejidos inflamados, y algunas células dendríticas residentes en los tejidos, como las células de Langerhans de la piel, pueden surgir de precursores embrionarios.

Expondremos la función de las células dendríticas como mediadores de la inmunidad innata y como APC en los capítulos 4 y 6, respectivamente.

### *Otras células presentadoras de antígenos*

Además de las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B son importantes células presentadoras de antígenos para los linfocitos T cooperadores $CD4^+$. Los macrófagos presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores en los lugares de la infección, lo que activa al linfocito T cooperador y lleva a la producción de moléculas que activan aún más a los macrófagos. Este proceso es importante para la erradicación de microbios ingeridos por los fagocitos que se resisten a ser eliminados; en estos casos, los linfocitos T cooperadores aumentan mucho las actividades microbicidas de los macrófagos. Los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores, lo que es un paso clave en la cooperación de los linfocitos T cooperadores con los linfocitos B en las respuestas de los anticuerpos frente a antígenos proteínicos. Estas funciones presentadoras de los macrófagos y los linfocitos B se expondrán en los capítulos 10 y 12.

Los linfocitos T citotóxicos (CTL) son linfocitos T $CD8^+$ efectores que pueden reconocer antígenos en cualquier tipo de célula nucleada y que se activan para matarla. Por tanto, todas las células nucleadas pueden ser APC para los CTL.

### *Células dendríticas foliculares*

Las células dendríticas foliculares (FDC) son células con proyecciones membranarias que se encuentran entremezcladas entre cúmulos de linfocitos B activados en los folículos de los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos de las mucosas. Las FDC no derivan de precursores de la médula ósea ni se relacionan con las células dendríticas que presentan antígenos a los linfocitos T. Las FDC ligan antígenos proteínicos en sus superficies y los muestran para su reconocimiento por los linfocitos B. Esto es importante para seleccionar linfocitos B que expresen anticuerpos que se unan a antígenos con elevada afinidad (v. capítulo 12). Las FDC también contribuyen a la organización estructural de los folículos (v. más adelante).

## Linfocitos

***Los linfocitos, las células más características de la inmunidad adaptativa, son las únicas células del cuerpo que expresan receptores para el antígeno distribuidos de forma clonal, cada uno específico frente a un determinante antigénico diferente.*** Cada clon de linfocitos T y B expresa receptores para el antígeno con una sola especificidad, que es diferente de las especificidades de los receptores de todos los demás clones. De este modo, los receptores para el antígeno de estos linfocitos muestran una distribución clonal. Como expondremos aquí y en capítulos posteriores, hay millones de clones de linfocito en el cuerpo, que posibilitan que el organismo reconozca y responda a millones de antígenos extraños.

La función de los linfocitos como mediadores en la inmunidad adaptativa se estableció mediante varias líneas de evidencias durante décadas de investigación. Uno de los primeros indicios vino de la observación de que los seres humanos con estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida tenían un número reducido de linfocitos en la circulación periférica y en los tejidos linfáticos. Experimentos realizados sobre todo con ratones mostraron que la inmunidad protectora frente a los microbios puede transferirse de forma adoptiva desde animales inmunizados a vírgenes solo con linfocitos o sus productos secretados. Experimentos de laboratorio establecieron que el estímulo de los linfocitos con antígenos da lugar a respuestas que muestran muchas de las características de las respuestas inmunitarias inducidas en condiciones más fisiológicas en vivo. Tras la identificación de los linfocitos como mediadores de la inmunidad humoral y celular, se realizaron muchos descubrimientos a gran velocidad sobre los diferentes tipos de linfocitos, sus orígenes en la médula ósea y el timo, sus funciones en distintas respuestas inmunitarias y las consecuencias de su ausencia. Entre los hallazgos más importantes, tenemos que los linfocitos expresan receptores distribuidos de forma clonal, específicos y muy diversos frente a los antígenos, los cuales no se encuentran en otros tipos celulares. Durante las últimas tres décadas se ha acumulado una enorme cantidad de la información sobre los genes, las proteínas y las funciones del linfocito. Probablemente ahora sabemos más de los linfocitos que de ninguna otra célula en toda la biología.

Una de las cuestiones más interesantes sobre los linfocitos ha sido cómo se genera el enorme y diverso repertorio de receptores para el antígeno con diferentes especificidades a partir del pequeño número de genes para estos receptores que hay en línea germinal. Ahora sabemos que los genes que codifican los receptores para el antígeno de los linfocitos se forman por la recombinación de segmentos de ADN durante la maduración de estas células. Hay un aspecto aleatorio en estas recombinaciones somáticas que da lugar a la generación de millones de genes de receptores diferentes y a un repertorio muy diverso de especificidades frente a antígenos entre los diferentes clones de linfocitos (v. capítulo 8).

El número total de linfocitos en un adulto sano es de $5 \times 10^{11}$. De ellos, ~2% están en la sangre, ~4 en la piel, ~10% en la médula ósea, ~15% en los tejidos linfáticos mucosos de las vías digestiva y respiratoria y ~65% en los órganos linfáticos (sobre todo, en el bazo y los ganglios linfáticos). Describiremos por primera vez las propiedades de estas células y su organización en varios tejidos linfáticos.



### *Subgrupos de linfocitos*

***Los linfocitos constan de subgrupos distintos que difieren en sus funciones y productos proteínicos*** (tabla 2-2). Las principales clases de linfocitos se presentaron en el capítulo 1 (v. fig. 1-5). Todos los linfocitos tienen una forma similar y su aspecto no refleja su heterogeneidad ni sus diversas funciones. Los **linfocitos B,** las células que producen los anticuerpos, se llamaron así porque se ha visto que en las aves maduran en un órgano llamado bolsa de Fabricio. En los mamíferos no existe ningún equivalente anatómico de la bolsa y los primeros estadios de maduración del linfocito B se producen en la médula ósea. De este modo, *linfocitos B* se refiere a linfocitos derivados de la médula ósea (del inglés *bone marrow*). Los **linfocitos T,** los mediadores de la inmunidad celular, surgen de la médula ósea, migran al timo y maduran allí; *linfocitos T* se refiere a linfocitos derivados del timo.

Existen subgrupos de linfocitos B y T con diferentes características fenotípicas y funcionales. Los principales subgrupos de linfocitos B son los linfocitos B foliculares, los linfocitos B de la zona marginal y los linfocitos B-1, cada uno de los cuales se encuentra en diferentes localizaciones anatómicas dentro de los tejidos linfáticos. Los linfocitos B foliculares expresan tipos de anticuerpos muy diversos con distribución clonal que sirven de receptores para el antígeno en la superficie celular así como de moléculas efectoras secretadas, clave de la inmunidad humoral adaptativa. Por el contrario, los linfocitos B-1 y los de la zona marginal producen anticuerpos con una diversidad muy limitada.

**TABLA 2-2 Clases de linfocitos**

| Clase | Funciones | Receptor para el antígeno y especificidad | Selección de marcadores del fenotipo | Porcentaje de linfocitos totales* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Sangre | Ganglio linfático | Bazo |
| **Linfocitos T $\alpha\beta$** | | | | | | |
| Linfocitos T CD4+ cooperadores | Diferenciación del linfocito B (inmunidad humoral)<br>Activación del macrófago (inmunidad celular)<br>Estimulación de la inflamación | Heterodímeros $\alpha\beta$<br>Especificidades diversas frente a complejos péptido-clase II del MHC | $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$ | 35-60† | 50-60 | 50-60 |
| Linfocitos T CD8+ citotóxicos | Muerte de células infectadas por virus o bacterias intracelulares | Heterodímeros $\alpha\beta$<br>Especificidades diversas frente a complejos péptido-clase I del MHC | $CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ | 15-40 | 15-20 | 10-15 |
| Linfocitos T reguladores | Suprimen la función de otros linfocitos T (regulación de respuestas inmunitarias, mantenimiento de tolerancia frente a lo propio) | Heterodímeros $\alpha\beta$<br>Específicos frente a antígenos propios y algunos extraños (complejos péptido-clase II del MHC) | $CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$<br>$FoxP3^+$ (el más frecuente, pero también otros fenotipos) | Raro | 10 | 10 |
| Linfocitos T NK | Suprime o activa respuestas inmunitarias innatas y adaptativas | Heterodímeros $\alpha\beta$<br>Especificidades limitadas frente a complejos glucolípido-CD1 | $CD56^+$, $CD16^+$ (receptor para Fc de IgG), $CD3^+$ | 5-30 | Raro | 10 |
| Linfocitos T $\gamma\delta$ | Funciones cooperadora y citotóxica (inmunidad innata) | Heterodímeros $\gamma\delta$<br>Especificidades limitadas frente a antígenos peptídicos y no peptídicos | $CD3^+$, $CD4^+$ y CD8 variable | Raro | Raro | Raro |
| **Linfocitos B** | | | | | | |
| Linfocitos B foliculares | Producción de anticuerpos (inmunidad humoral) | Anticuerpo de superficie<br>Diversas especificidades frente a muchos tipos de moléculas | Receptores para el Fc, clase II del MHC, $CD19^+$, $CD23^+$ | 5-20 | 20-25 | 40-45 |
| Linfocitos B de zona marginal | Producción de anticuerpos (inmunidad humoral) | Ig de superficie<br>Especificidades frente a un grupo limitado de moléculas | IgM, $CD27^+$ | 2-3 | 3-5 | 7-10 |

Esta tabla resume las principales propiedades de los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo. No se incluyen los linfocitos NK ni otras células linfocíticas innatas, que se expondrán en el capítulo 4.
*Los porcentajes son aproximaciones que se basan en datos de la sangre periférica humana y de los órganos linfáticos de ratón.
†En la mayoría de los casos, la relación $CD4^+CD8^-$ frente a $CD8^+CD4^-$ es de alrededor de 2:1.
*IgG*, inmunoglobulina G; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad.



Los dos principales subgrupos de linfocitos T son los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y los CTL $CD8^+$, que expresan receptores para el antígeno llamados receptores $\alpha\beta$ del linfocito T (TCR, del inglés *T cell receptor*) y actúan como mediadores de la inmunidad celular. Los linfocitos T reguladores $CD4^+$ son un tercer subgrupo de linfocitos T que expresan receptores $\alpha\beta$; su función es inhibir las respuestas inmunitarias. Además, los linfocitos T NK y los linfocitos $\gamma\delta$ son dos subgrupos numéricamente inferiores de linfocitos T que expresan TCR con una diversidad limitada, como los anticuerpos producidos por los linfocitos B-1. Las funciones de estas clases de linfocitos B y T se expondrán en capítulos posteriores.

***La expresión de varias proteínas de membrana se utiliza para distinguir las diferentes poblaciones de linfocitos*** (v. tabla 2-2). Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T cooperadores expresan una proteína de superficie llamada CD4 y la mayoría de los CTL expresan una proteína de superficie diferente llamada CD8. A estas y a otras proteínas de superficie se las llama a menudo marcadores, porque identifican y discriminan (marcan) poblaciones celulares diferentes. Estos marcadores no solo perfilan diferentes clases de linfocitos, sino que también tienen muchas funciones en los tipos celulares en que se expresan. La forma más frecuente de determinar si se expresa un marcador fenotípico de superficie en una célula es probar si anticuerpos específicos frente al marcador se unen a la célula. En este contexto, los investigadores o los médicos utilizan los anticuerpos como herramientas analíticas. Hay cientos de preparados puros de diferentes anticuerpos, llamados anticuerpos monoclonales, cada uno específico frente a una molécula diferente y etiquetado con sondas que pueden detectarse fácilmente en las superficies celulares mediante el uso de los instrumentos apropiados. (Los anticuerpos monoclonales se describen en el capítulo 5 y los métodos para detectar anticuerpos marcados unidos a las células se exponen en el apéndice IV.) La nomenclatura de grupos de diferenciación (CD, del inglés *cluster of differentiation*) es un método adoptado de forma uniforme para nombrar las moléculas de la superficie celular que son características de una línea celular en particular o de un estadio de diferenciación, tienen una estructura definida y son reconocidas por un grupo *(cluster)* de anticuerpos monoclonales. De este modo, todas las moléculas de superficie con una estructura bien definida reciben un número CD (p. ej., CD1, CD2). Aunque diseñados en un principio para designar subtipos de leucocitos, los marcadores CD se encuentran en todos los tipos de células del cuerpo. En el apéndice III se proporciona una lista actual

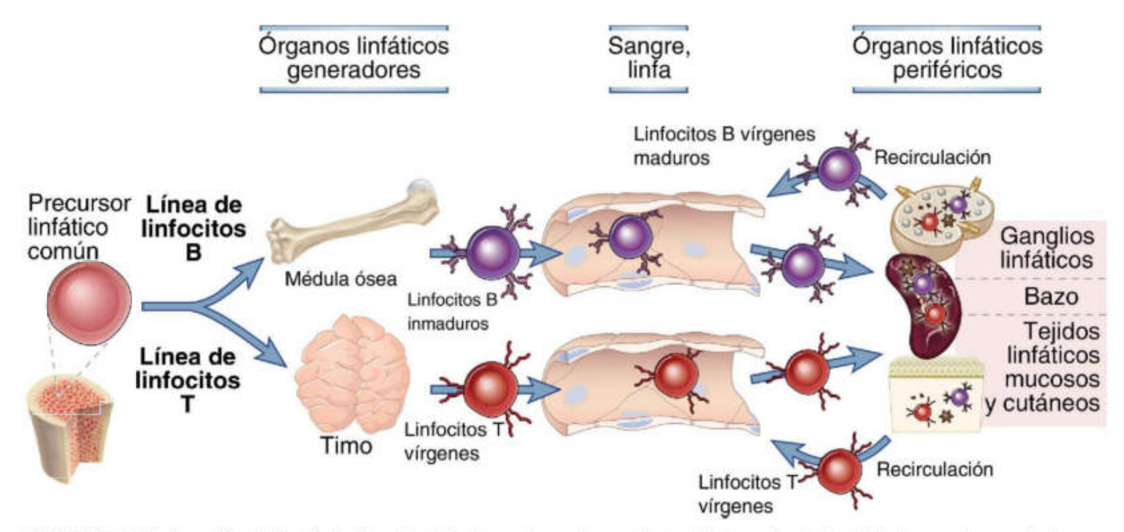



**FIGURA 2-5 Maduración de los linfocitos.** Los linfocitos se desarrollan a partir de células troncales de la médula ósea, maduran en los órganos linfáticos generativos (médula ósea y timo para los linfocitos B y T, respectivamente) y después circulan a través de la sangre a los órganos linfáticos secundarios (ganglios linfáticos, bazo, tejidos linfáticos regionales como los tejidos linfáticos asociados a mucosas). Los linfocitos T maduros dejan el timo, pero los linfocitos B inmaduros abandonan la médula ósea y completan su maduración en los órganos linfáticos secundarios. Los linfocitos vírgenes pueden responder a los antígenos extraños en estos tejidos linfáticos secundarios o volver mediante el drenaje linfático a la sangre y recircular a través de otros órganos linfáticos secundarios.

de los marcadores CD para los leucocitos que se mencionan en el libro.



### *Desarrollo de los linfocitos*

Después del nacimiento, los linfocitos, como todas las células sanguíneas, surgen de las células troncales de la médula ósea. El origen de los linfocitos de progenitores de la médula ósea se demostró por primera vez mediante experimentos con quimeras de médula ósea inducidas con radiación. Los linfocitos y sus precursores son radiosensibles y mueren con dosis altas de radiación γ. Si se irradia un ratón de una cepa endogámica y después se le inyectan células de la médula ósea o un pequeño número de células troncales hematopoyéticas de otra cepa que puedan distinguirse del anfitrión, todos los linfocitos que se desarrollen después derivarán de células de la médula ósea o de células troncales hematopoyéticas del donante. Estos métodos han sido útiles para examinar la maduración de los linfocitos y de otras células sanguíneas.

Todos los linfocitos pasan por estadios complejos de maduración durante los cuales expresan receptores para el antígeno y adquieren las características funcionales y fenotípicas de las células maduras (fig. 2-5). Las zonas anatómicas donde tienen lugar los principales pasos del desarrollo del linfocito se denominan órganos linfáticos generadores. Entre ellos están la médula ósea, donde surgen los precursores de todos los linfocitos y maduran los linfocitos B, y el timo, donde maduran los linfocitos T. Expondremos los procesos de maduración de los linfocitos T y B con mucho mayor detalle en el capítulo 8. Estos linfocitos B y T maduros se llaman **linfocitos vírgenes.** Los linfocitos vírgenes no tienen actividad funcional, pero después de activarse por el antígeno, proliferan y experimentan cambios espectaculares en su fenotipo y en su actividad funcional.

### *Poblaciones de linfocitos que se distinguen por la historia de exposición al antígeno*

***Los linfocitos vírgenes que emergen de la médula ósea o del timo migran a los órganos linfáticos periféricos, donde los antígenos los activan para que proliferen y se diferencien en células efectoras y memoria, algunas de las cuales migran a los tejidos*** (fig. 2-6 y tabla 2-3). La activación de los linfocitos sigue una serie de pasos secuenciales que empiezan con la síntesis de nuevas proteínas, como receptores para citocinas y citocinas, que son necesarios para muchos de los cambios posteriores. Las células vírgenes proliferan después, lo que da lugar a un aumento del tamaño de clones específicos frente al antígeno, un proceso que se llama **expansión clonal.** En algunas infecciones, el número de linfocitos T específicos frente a los microbios puede aumentar más de 50,000 veces, y el número de linfocitos B específicos puede aumentar hasta 5,000 veces. Esta rápida expansión clonal de linfocitos específicos frente al microbio es necesaria para mantenerse a la altura de la capacidad de los microbios de replicarse rápidamente. A la vez que la expansión clonal, los linfocitos estimulados por el antígeno se diferencian en **células efectoras,** cuya función es eliminar el antígeno. Parte de la progenie de linfocitos T y B estimulados por el antígeno se diferencia en **células memoria** de vida larga, cuya función es mediar respuestas rápidas y potenciadas (es decir, secundarias) a exposiciones posteriores a los antígenos. Siempre hay mezclas (linfocitos vírgenes, efectores y memoria) en varios lugares por todo el cuerpo, y estas poblaciones pueden distinguirse por diversos criterios funcionales y fenotípicos (v. tabla 2-3).

Los detalles de la activación y diferenciación del linfocito, así como las funciones de cada una de estas poblaciones, se abordarán más adelante en este libro. Aquí resumimos las características fenotípicas de cada población.

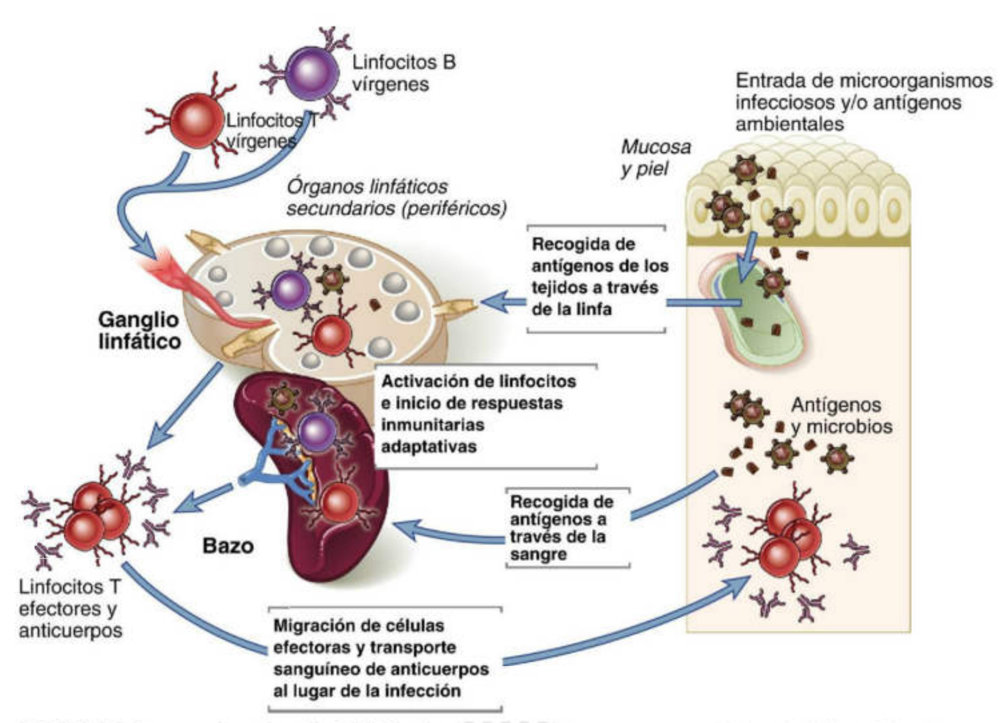



**FIGURA 2-6 Pasos en la activación del linfocito.** Los linfocitos T vírgenes que surgen del timo y los linfocitos B inmaduros que surgen de la médula ósea migran en los órganos linfáticos secundarios, incluidos los ganglios linfáticos y el bazo. En estas localizaciones, los linfocitos B completan su maduración; los linfocitos B y T vírgenes activados por antígenos se diferencian en linfocitos efectores y memoria. Algunos linfocitos efectores y memoria migran a zonas de infección en tejidos periféricos. Los anticuerpos secretados por los linfocitos B efectores en el ganglio linfático, el bazo y la médula ósea *(no mostrado)* entran en la sangre y llegan a los lugares de infección.

### *Linfocitos vírgenes*

Los linfocitos vírgenes son linfocitos T o B maduros que residen en los órganos linfáticos periféricos y en la circulación, y que nunca se han encontrado con un antígeno extraño. (El término virgen se refiere a la idea de que estas células carecen de experiencia inmunitaria porque no han estado en contacto con el antígeno.) Los linfocitos vírgenes suelen morir 1 a 3 meses después si no reconocen antígenos. Los linfocitos vírgenes y memoria se denominan linfocitos en reposo, porque no se dividen activamente ni están realizando ninguna función efectora. Los linfocitos T y B vírgenes (y memoria) no pueden distinguirse fácilmente por su morfología, y a ambos se les denomina a menudo linfocitos pequeños cuando se los observa en extensiones sanguíneas. Un linfocito pequeño tiene 8 a 10 µm de diámetro y un gran nucléolo con heterocromatina densa, y un anillo fino de citoplasma que contiene algunas mitocondrias, ribosomas y lisosomas, pero ningún orgánulo especializado visible (fig. 2-7). Antes del estímulo antigénico, los linfocitos vírgenes están en un estado de reposo, o en el estadio $G_0$ del ciclo celular. En respuesta a la estimulación, entran en el estadio $G_1$ del ciclo celular antes de comenzar a dividirse. Los linfocitos activados son más grandes (10 a 12 µm de diámetro), tienen más citoplasma y orgánulos y mayores cantidades de ARN citoplásmico, y se denominan linfocitos grandes o linfoblastos (v. fig. 2-7).

La supervivencia de los linfocitos vírgenes depende de las señales generadas por receptores para el antígeno y por citocinas. Se propone que el receptor para el antígeno de los linfocitos B vírgenes genera señales de supervivencia incluso sin el antígeno. Los linfocitos T vírgenes reconocen débilmente varios antígenos propios, lo suficiente para generar señales de supervivencia, pero sin desencadenar las fuertes señales necesarias para iniciar la expansión clonal y su diferenciación en células efectoras. La necesidad de expresar un receptor para el antígeno con el fin de mantener la reserva de linfocitos vírgenes en los órganos periféricos se demostró en estudios con ratones en los que se eliminaron los genes que codifican los receptores para el antígeno de los linfocitos B o T después de que los linfocitos maduraran. En estos estudios, los linfocitos vírgenes que pierden sus receptores para el antígeno mueren en 2 o 3 semanas.

Las citocinas son también esenciales para la supervivencia de los linfocitos vírgenes, y los linfocitos B y T vírgenes expresan receptores para estas citocinas. Las más importantes de estas citocinas son la interleucina 7 (IL-7), que promueve la supervivencia y, quizás, el cambio de ciclo de baja intensidad de linfocitos T vírgenes, y el factor activador del linfocito B (BAFF), una citocina que pertenece a la familia TNF, que es preciso para la supervivencia del linfocitos B virgen.

En el estado estable, la reserva de linfocitos vírgenes se mantiene en un número bastante constante debido a un equilibrio entre la muerte espontánea de estas células y la generación de células nuevas en los órganos linfáticos generadores. Cualquier pérdida de linfocitos lleva a una proliferación

**TABLA 2-3 Características de los linfocitos vírgenes, efectores y memoria**

| Tipo de célula | Etapa | | |
|---|---|---|---|
| | Virgen | Activados o efectores | Memoria |
| Linfocitos T cooperadores | Reconocimiento del antígeno | Proliferación / Diferenciación | |
| Linfocitos B | Reconocimiento del antígeno | Proliferación / Diferenciación | |

| | Virgen | Activados o efectores | Memoria |
|---|---|---|---|
| **Linfocitos T** | | | |
| Migración | Preferentemente a órganos linfoides secundarios | Preferentemente a tejido inflamado | Preferentemente a tejidos inflamados, tejidos mucosos |
| Frecuencia de células reactivas a antígeno particular | Muy baja | Alta | Baja |
| Funciones efectoras | Ninguna | Secreción de citocinas; actividad citotóxica | Ninguna |
| Ciclo celular | No | Sí | +/– |
| Expresión de proteínas de superficie | | | |
| IL-2R (CD25) | Baja | Alta | Baja |
| Selectina L (CD62L) | Alta | Baja | Variable |
| IL-7R (CD127) | Moderadamente alta | Baja | Alta |
| Moléculas de adhesión: integrinas, CD44 | Baja | Alta | Alta |
| Receptor de quimiocina: CCR7 | Alta | Baja | Variable |
| Isoforma principal de CD45 (solo en seres humanos) | CD45RA | CD45RO | CD45RO; variable |
| Morfología | Pequeño; citoplasma escaso | Grande; más citoplasma | Pequeño |
| **Linfocitos B** | | | |
| Isotipo de inmunoglobulina (Ig) de membrana | IgM e IgD | Con frecuencia IgG, IgA, IgE | Con frecuencia IgG, IgA, IgE |
| Afinidad de Ig producida | Relativamente baja | Aumenta durante la respuesta inmunitaria | Relativamente alta |
| Función efectora | Ninguna | Secreción de anticuerpos | Ninguna |
| Morfología | Pequeño; citoplasma escaso | Grande; más citoplasma; célula plasmática | Pequeño |
| Expresión de proteína de superficie | | | |
| Receptor de quimiocina: CXCR5 | Alta | Baja | ¿? |
| CD27 | Baja | Alta | Alta |

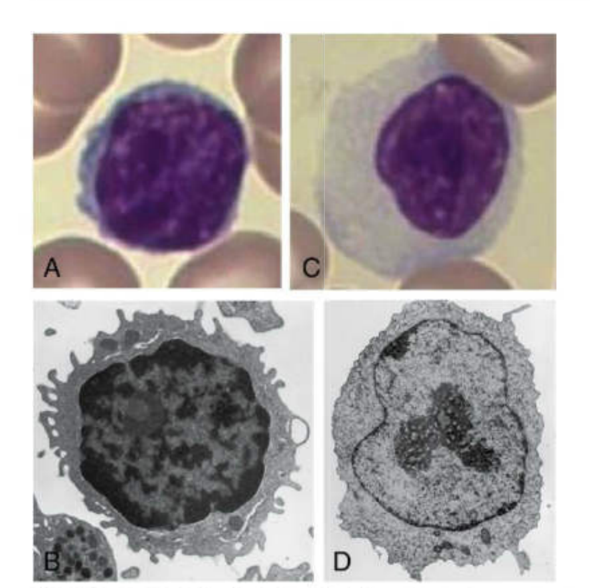



**FIGURA 2-7 Morfología de los linfocitos. A.** Microfotografía óptica de un linfocito en una extensión de sangre periférica. *(Por cortesía de Jean Shafer, Department of Pathology, University of California, San Diego. Copyright 1995-2008, Carden Jennings Publishing Co., Ltd.)* **B.** Microfotografía electrónica de un linfocito pequeño. *(Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.)* **C.** Microfotografía óptica de un linfocito grande (linfoblasto). *(Por cortesía de Jean Shafer, Department of Pathology, University of California, San Diego. Copyright 1995-2008, Carden Jennings Publishing Co., Ltd.)* **D.** Microfotografía electrónica de un linfocito grande (linfoblasto). *(Tomado de Fawcett DW:* Bloom and Fawcett: a textbook of histology, *12th ed, New York, 1994, Chapman & Hall. Con amable autorización de Science and Business Media.)*

compensadora de los restantes y a una mayor producción en los órganos generadores. Una demostración de la capacidad de la población de linfocitos de rellenar el espacio disponible es el fenómeno de la proliferación homeostática. Si se transfieren células vírgenes a un anfitrión que tiene una deficiencia de linfocitos (se dice que es linfopénico), los linfocitos transferidos empiezan a proliferar y a aumentar en número hasta que alcanzan aproximadamente las cifras de linfocitos de los animales normales. Este proceso se produce en la situación clínica del trasplante de células troncales hematopoyéticas para el tratamiento de ciertas neoplasias malignas y de enfermedades génicas. La proliferación homeostática parece estar dirigida por las mismas señales —reconocimiento débil de algunos antígenos propios y de citocinas, sobre todo de IL-7— necesarias para el mantenimiento de los linfocitos vírgenes.

### *Linfocitos efectores*

Después de activarse los linfocitos vírgenes, se hacen más grandes y comienzan a proliferan. Algunas de estas células se diferencian en linfocitos efectores, que tienen la capacidad de producir moléculas capaces de eliminar antígenos extraños. Los linfocitos T efectores son los linfocitos cooperadores y los CTL, y los linfocitos B efectores son células secretoras de anticuerpos, incluidas las células plasmáticas. Los linfocitos T cooperadores, que suelen ser CD4$^+$, expresan moléculas de superficie, como el ligando de CD40 (CD154), y secretan citocinas que se unen a los receptores en los macrófagos y los linfocitos B, lo que los activa. Los CTL tienen gránulos citoplásmicos llenos de proteínas que, cuando se liberan, matan a las células que los CTL reconocen, que suelen ser células infectadas por virus y tumorales. Los linfocitos T efectores CD4$^+$ y CD8$^+$ suelen expresar proteínas de superficie indicativas de una activación reciente, como CD25 (un componente del receptor para IL-2, el factor de crecimiento del linfocito T) y patrones alterados de moléculas de adhesión (selectinas e integrinas, que se exponen en el capítulo 3). La mayoría de los linfocitos T efectores diferenciados viven poco tiempo y no se autorrenuevan.

Muchos linfocitos B secretores de anticuerpos pueden identificarse en función de su forma como **células plasmáticas.** Tienen núcleos característicos colocados de forma excéntrica en la célula y con la cromatina distribuida alrededor de la membrana nuclear en un patrón en rueda de carreta, citoplasma abundante con un retículo endoplásmico rugoso denso, que es el lugar donde se sintetizan anticuerpos (y otras proteínas de membrana y secretadas), y complejos de Golgi perinucleares diferenciados, donde las moléculas de anticuerpo se convierten en sus formas finales y se empaquetan para su secreción (fig. 2-8). Se calcula que la mitad o más del ARN mensajero de las células codifican proteínas de anticuerpo y una sola célula plasmática puede secretar miles de moléculas de anticuerpos por segundo. Las células plasmáticas se desarrollan en órganos linfáticos y en los lugares de las respuestas inmunitarias, y algunas de ellas migran a la médula ósea, donde pueden vivir y secretar anticuerpos durante períodos largos después de la inducción de la respuesta inmunitaria e incluso después de eliminarse el antígeno. Los **plasmoblastos,** que son los precursores circulantes de las células plasmáticas de vida larga, pueden encontrarse en la sangre en cifras bajas.

### *Linfocitos memoria*

Los linfocitos memoria pueden sobrevivir en un estado funcional inactivo o de cambio lento de ciclo durante meses o años sin necesidad de estimulación por el antígeno y, probablemente, después de que se elimine el antígeno. Pueden identificarse por su expresión de proteínas de superficie, que los distingue de los linfocitos efectores vírgenes o recién activados, aunque no está claro cuáles de estas proteínas de superficie

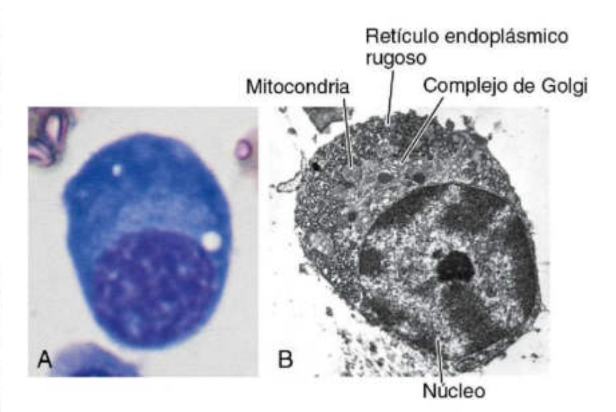



**FIGURA 2-8 Morfología de las células plasmáticas. A.** Microfotografía óptica de una célula plasmática en el tejido. **B.** Microfotografía electrónica de una célula plasmática. *(Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.)*

son marcadores definitivos de las poblaciones memoria (v. tabla 2-3). Los linfocitos T memoria, como los linfocitos T vírgenes, pero no los efectores, expresan cantidades altas del receptor de la IL-7 (CD127). Los linfocitos T memoria también expresan moléculas de superficie que promueven su migración a las zonas de infección en cualquier lugar del cuerpo (v. capítulo 3). En los seres humanos, la mayoría de los linfocitos vírgenes T expresan una isoforma de 200 kDa de una molécula de superficie llamada CD45, que contiene un segmento codificado por un exón designado A y se llama, por lo tanto, CD45RA (por «restringido a A»). Por el contrario, la mayoría de los linfocitos T activados y memoria expresan una isoforma de 180 kDa de CD45 en la que se ha eliminado el ARN del exón A; esta isoforma se llama CD45RO. Sin embargo, esta forma de distinguir los linfocitos T vírgenes de los memoria no es perfecta, y se ha registrado la interconversión entre poblaciones CD45RA$^+$ y CD45RO$^+$.

Los linfocitos B memoria pueden expresar ciertas clases (isotipos) de Ig de membrana (p. ej., IgG, IgE o IgA), como resultado del cambio de isotipo, mientras que los linfocitos B vírgenes solo expresan IgM e IgD (v. capítulos 5 y 12). En los seres humanos, la expresión de CD27 es un marcador de los linfocitos B memoria.

Las células memoria parecen heterogéneas y hay subgrupos que difieren, especialmente con respecto a su localización y propiedades migratorias. Se expondrán más detalles sobre los linfocitos T y B memoria en los capítulos 9 y 12, respectivamente.

Las características que distinguen a los linfocitos vírgenes, efectores y memoria reflejan diferentes programas de expresión génica que están regulados por factores de transcripción y por cambios epigénicos estables, como la metilación y acetilación de histonas y la reestructuración de la cromatina. Por ejemplo, es necesario un factor de transcripción llamado factor 2 similar a Kruppel (KLF-2) para el mantenimiento del fenotipo del linfocito T virgen. Los fenotipos de diferentes tipos funcionales de linfocitos T efectores CD4$^+$, llamados linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$, dependen de los factores de transcripción T-bet, GATA-3 y RORγT, respectivamente, así como de cambios epigénicos en *loci* de genes de citocinas (v. capítulo 10). Son necesarios otros factores de transcripción para mantener los fenotipos de los linfocitos B y T memoria. Nuestro conocimiento de estos determinantes moleculares del fenotipo del linfocito maduro es todavía incompleto y está evolucionando.

### Células linfocíticas innatas

***Las células linfocíticas innatas (ILC, del inglés* innate lymphoid cells*) comprenden varios subgrupos de células relacionadas que derivan de la médula ósea, con forma de linfocito y funciones efectoras similares a las de los linfocitos T, pero que carecen de receptores para el antígeno del linfocito T.*** Las principales funciones de las ILC son proporcionar una defensa temprana contra los microorganismos patógenos infecciosos, reconocer células estresadas y dañadas del anfitrión y ayudar a eliminarlas e influir en la naturaleza de la respuesta inmunitaria adaptativa posterior.

Las primeras células linfocíticas innatas y las mejor caracterizadas son los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*), que matan a las células infectadas y dañadas y secretan IFN-γ, una citocina que también produce el subgrupo $T_H1$ de linfocitos T efectores CD4$^+$. Describiremos los linfocitos NK con más detalle en el capítulo 4. Otros subgrupos de células linfocíticas innatas secretan citocinas que producen también ciertos subgrupos de linfocitos T cooperadores CD4$^+$, como la IL-5, la IL-13, la IL-17 y la IL-22. Las funciones de estas citocinas se describirán en el capítulo 10, cuando expongamos las funciones efectoras de los linfocitos T CD4$^+$. Las células inductoras del tejido linfático son un subgrupo de ILC que producen las citocinas linfotoxina y TNF, y son esenciales para la formación de tejidos linfáticos secundarios organizados, que se describirán más adelante en este capítulo.

## ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LOS TEJIDOS LINFÁTICOS

Para optimizar las interacciones celulares necesarias para el reconocimiento del antígeno y la activación del linfocito en las respuestas inmunitarias adaptativas, los linfocitos y las APC se localizan y concentran en tejidos u órganos anatómicos, que también son los lugares a donde se transportan y en donde se concentran antígenos extraños. Tal compartimentalización anatómica no es fija, porque, como diremos en el capítulo 3, muchos linfocitos recirculan constantemente y cambian entre la circulación y los tejidos.

***Los tejidos linfáticos se clasifican en órganos generadores, también llamados órganos linfáticos primarios o centrales, donde los linfocitos expresan por primera vez receptores para el antígeno y consiguen la madurez fenotípica y funcional, y en órganos periféricos, también llamados órganos linfáticos secundarios, donde se inician y desarrollan las respuestas del linfocito a antígenos extraños*** (v. fig. 2-5). Dentro de los órganos linfáticos generadores en los mamíferos adultos se encuentran la médula ósea y el timo, los lugares de maduración para los linfocitos B y los linfocitos T, respectivamente. Los linfocitos B maduran parcialmente en la médula ósea, entran en la circulación, pueblan los órganos linfáticos secundarios, incluidos el bazo y los ganglios linfáticos, y completan su maduración principalmente en el bazo. Los linfocitos T maduran completamente en el timo, después entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos periféricos y los tejidos. Dos importante funciones compartidas por los órganos generadores son proporcionar factores de crecimiento y otras señales moleculares necesarias para la maduración del linfocito, y presentar antígenos propios para el reconocimiento y la selección de linfocitos en proceso de maduración (v. capítulo 8).

Los tejidos linfáticos periféricos son los ganglios linfáticos, el bazo, el sistema inmunitario cutáneo y el sistema inmunitario mucoso. Además, en tejido conectivo y en muchos órganos se encuentran agregados de linfocitos poco definidos. Todos los órganos linfáticos periféricos comparten funciones comunes, como el transporte de antígenos y de linfocitos vírgenes respondedores en el mismo lugar, de manera que puedan iniciarse las respuestas inmunitarias adaptativas, y la organización anatómica que permite que los linfocitos T y B interactúen de forma conjunta.

### Médula ósea

***La médula ósea es el lugar de generación de la mayoría de las células sanguíneas circulantes maduras, incluidos los eritrocitos, los granulocitos y los monocitos, y el lugar donde tienen lugar los primeros acontecimientos madurativos del linfocito B.*** La generación de todas las células sanguíneas, llamada **hematopoyesis** (fig. 2-9), ocurre al principio, durante el desarrollo fetal, en los islotes sanguíneos del saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, después se desplaza al hígado entre

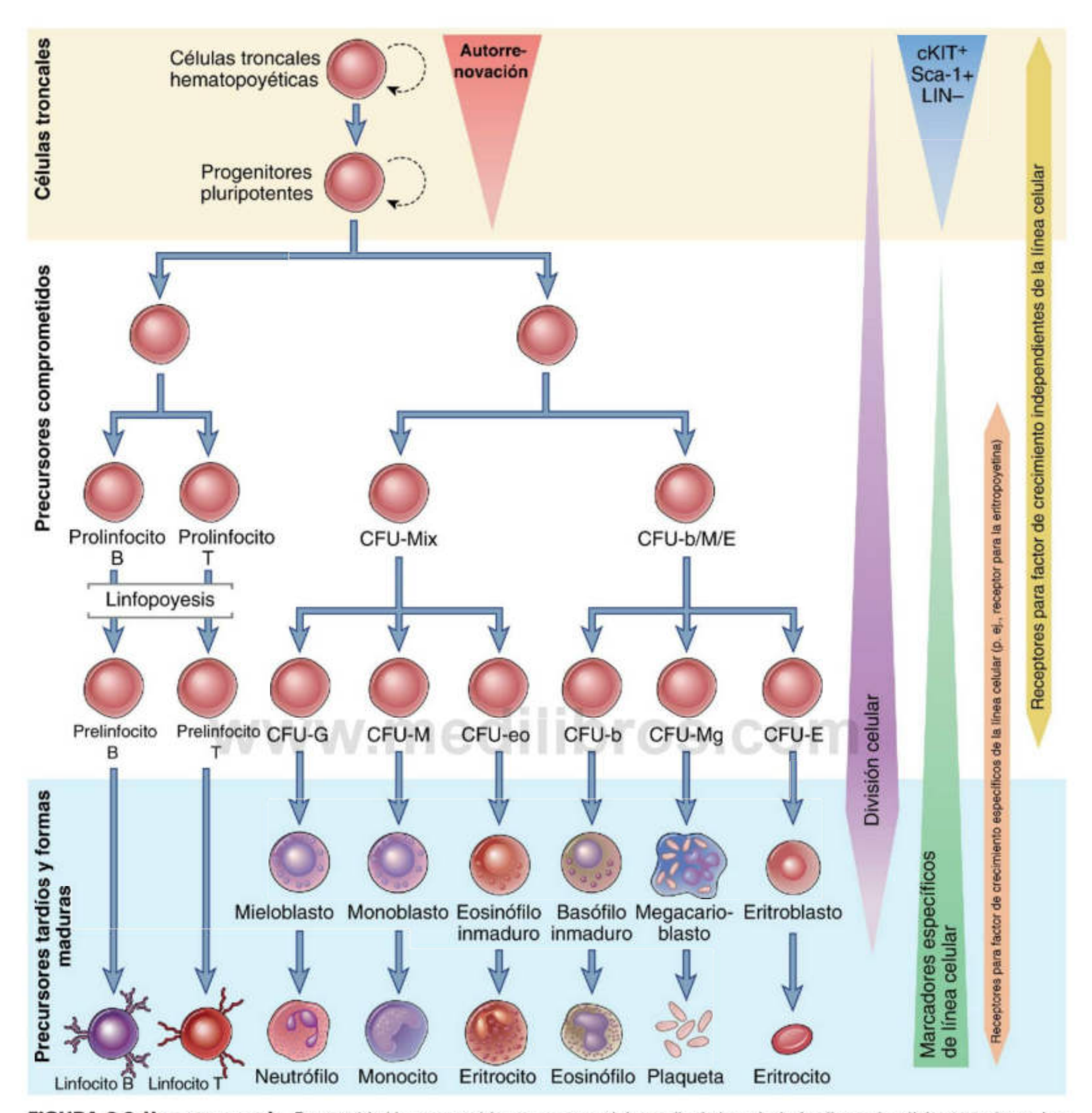



**FIGURA 2-9 Hematopoyesis.** En este árbol hematopoyético se muestra el desarrollo de las principales líneas de células sanguíneas. Las principales citocinas que dirigen las diferentes líneas se describen en la tabla 2-4. El desarrollo de los linfocitos se describe más adelante en este capítulo y en la figura 8-2. La mayoría de las células dendríticas también derivan del mismo precursor mielocítico común del que derivan los monocitos *(no mostrado)*. Los mastocitos, los linfocitos NK y otras células linfocíticas innatas *(no mostrado)* derivan también de progenitores comprometidos en la médula ósea.



el tercer y cuarto mes de gestación, y finalmente cambia a la médula ósea. En el nacimiento, la hematopoyesis tiene lugar, sobre todo, en los huesos de todo el esqueleto, pero cada vez se restringe más a la médula de los huesos planos, de manera que en la pubertad, la hematopoyesis se produce sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas. La médula roja que se encuentra en estos huesos consta de una estructura reticular espongiforme localizada entre trabéculas óseas largas. Los espacios en esta estructura contienen una red de sinusoides llenos de sangre recubiertos de células endoteliales unidas a una membrana basal discontinua. Fuera de los sinusoides hay grupos de precursores de células sanguíneas en varios estadios de desarrollo, así como adipocitos maduros. Los precursores de las células sanguíneas maduran y migran a través de la membrana basal sinusoidal y entre las células endoteliales para entrar en la circulación vascular. Cuando la médula ósea se daña o cuando se produce una demanda excepcional de producción de células sanguíneas nuevas, el hígado y el bazo se convierten a veces en zonas de hematopoyesis extramedular.

Los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos, las células dendríticas, las plaquetas y los linfocitos B, T y NK se originan

todos de una célula troncal hematopoyética (HSC, del inglés *hematopoietic stem cell*) común en la médula ósea (v. fig. 2-9). Las HSC son pluripotentes, lo que significa que una sola HSC puede generar todos los diferentes tipos de células sanguíneas maduras. Las HSC se autorrenuevan, porque cada vez que se dividen, al menos una célula hija mantiene las propiedades de la célula troncal, mientras que la otra puede diferenciarse a lo largo de una línea particular (lo que se llama división asimétrica). Las HSC pueden identificarse por la presencia de marcadores de superficie, como las proteínas CD34 y c-Kit, y la falta de marcadores específicos de línea que se expresan en las células maduras. Las HSC se mantienen dentro de nichos anatómicos microscópicos especializados en la médula ósea. En estas localizaciones, las células estromales no hematopoyéticas proporcionan señales dependientes del contacto y factores solubles necesarios para el ciclo continuo de las HSC. Las HSC dan lugar a dos tipos de células progenitoras pluripotentes, uno que genera células linfocíticas y mielocíticas y otro que produce más células mielocíticas, eritrocitos y plaquetas. El progenitor común mielocítico-linfocítico da lugar a precursores comprometidos de las líneas celulares del linfocito T, el linfocito B o la célula linfocítica innata, así como algunas células mielocíticas. Los progenitores comunes mielocíticos-megacariocíticos-eritrocíticos dan lugar a precursores comprometidos de las líneas eritrocítica, megacariocítica, granulocítica y monocítica, que dan lugar, respectivamente, a eritrocitos, plaquetas, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) y monocitos maduros. La mayoría de las células dendríticas proceden de una rama de la línea monocítica.

***La proliferación y maduración de las células precursoras en la médula ósea está estimulada por citocinas.*** Muchas de estas citocinas se llaman **factores estimuladores de colonias,** porque se detectaron en un principio por su capacidad de estimular el crecimiento y el desarrollo de varias colonias leucocíticas o eritroides de células medulares. Las citocinas hematopoyéticas las producen las células estromales y los macrófagos en la médula ósea, lo que proporciona el ambiente local para la hematopoyesis. También las producen linfocitos T estimulados por el antígeno y macrófagos activados por citocinas o microbios, lo que proporciona un mecanismo para el reabastecimiento de los leucocitos que puedan haberse consumido durante las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Los nombres y propiedades de las principales citocinas hematopoyéticas se enumeran en la tabla 2-4.

Además de las células troncales que se autorrenuevan y su progenie en proceso de diferenciación, la médula contiene numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga. Estas células se generan en los tejidos linfáticos periféricos como consecuencia del estímulo antigénico de los linfocitos B que después migran a la médula ósea. La médula también contiene linfocitos B foliculares maduros recirculantes que pueden responder allí a los microbios vehiculados por la sangre. Además, algunos linfocitos T memoria de vida larga también migran a la médula ósea y residen allí.



## Timo

***El timo es el lugar de maduración del linfocito T.*** El timo es un órgano bilobulado situado en la región anterior del mediastino. Cada lóbulo se divide en múltiples lóbulos por medio de tabiques fibrosos, y cada lóbulo consta de una corteza externa y una médula interna (fig. 2-10). La corteza contiene un cúmulo denso de linfocitos T y la médula que se tiñe de forma más tenue está poblada de forma más escasa por linfocitos. Los macrófagos y las células dendríticas derivados de la médula ósea se encuentran casi exclusivamente en la médula. Dispersos a lo largo del timo están las células epitelioides no linfáticas, que tienen abundante citoplasma. Las **células epiteliales de la corteza** tímica producen la IL-7, que es necesaria en fases tempranas del desarrollo del linfocito T. Un subgrupo diferente de células epitelioides que se encuentran solo en la médula, llamadas **células epitelioides medulares tímicas** (TMEC), desempeñan una función especial en la presentación de antígenos propios a los linfocitos T en desarrollo y provocan su eliminación. Este es uno de los mecanismos que aseguran que el sistema inmunitario siga tolerando lo propio y se expone con detalle en el capítulo 15. En la médula hay estructuras llamadas corpúsculos de Hassall, que están

**TABLA 2-4 Citocinas hematopoyéticas**

| Citocina | Tamaño | Principales fuentes celulares | Principales dianas de células inmaduras | Principales poblaciones celulares inducidas |
|---|---|---|---|---|
| Factor de célula troncal (ligando de c-Kit) | 24 kDa | Células estromales de la médula ósea | Células troncales hematopoyéticas | Todas |
| Interleucina 7 (IL-7) | 25 kDa | Fibroblastos, células estromales de la médula ósea | Progenitores linfoides inmaduros | Linfocitos T |
| Interleucina 3 (IL-3) | 20-26 kDa | Linfocitos T | Progenitores inmaduros | Todas |
| Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) | 18-22 kDa | Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos | Progenitores mieloides inmaduros y comprometidos, macrófagos maduros | Granulocitos y monocitos, activación del macrófago |
| Factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF) | Dímero de 70-90 kDa; subunidades de 40 kDa | Macrófagos, células endoteliales, células de la médula ósea, fibroblastos | Progenitores comprometidos | Monocitos |
| Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) | 19 kDa | Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales | Progenitores de granulocitos comprometidos | Granulocitos |
| Ligando de Flt-3 | 30 kDa | Células estromales de la médula ósea | Células troncales hematopoyéticas, progenitores de células dendríticas y linfocitos B | Células dendríticas clásicas y plasmocitoides, linfocitos B |

compuestos de espirales muy compactadas de células epiteliales que pueden ser restos de células en degeneración. El timo tiene un aporte vascular rico y vasos linfáticos eferentes que drenan en los ganglios linfáticos mediastínicos. El componente epitelial del timo deriva de invaginaciones del ectodermo en el cuello y el tórax del embrión, que forma estructuras llamadas bolsas branquiales. Las células dendríticas, los macrófagos y los precursores de los linfocitos derivan de la médula ósea.

Los seres humanos con síndrome de DiGeorge sufren una deficiencia de linfocitos T debida a una deleción cromosómica que elimina los genes necesarios para el desarrollo del timo (v. capítulo 21). En la cepa de ratones desnudos, que se ha usado ampliamente en la investigación inmunológica, una mutación en el gen que codifica un factor de transcripción causa un fallo en la diferenciación de ciertos tipos de células epiteliales que son necesarias para el desarrollo normal del timo y los folículos pilosos. En consecuencia, estos ratones carecen de linfocitos T y de pelo.

Los linfocitos en el timo, también llamados **timocitos,** son linfocitos T en varios estadios de maduración. Las células más inmaduras entran en el timo y su maduración comienza en la corteza. A medida que los timocitos maduran, migran hacia la médula, de modo que la médula contiene la mayoría de los linfocitos T maduros. Solo salen del timo linfocitos T

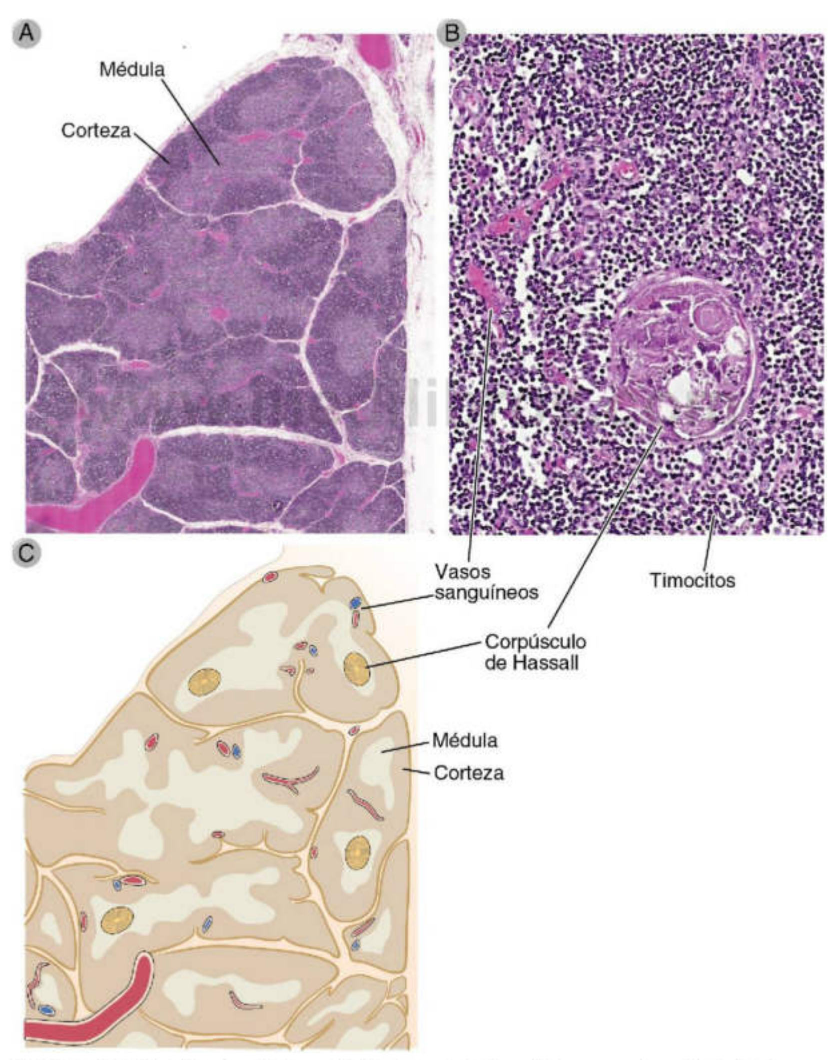



**FIGURA 2-10 Morfología del timo. A.** Microfotografía óptica a bajo aumento de un lóbulo del timo que muestra la corteza y la médula. Se observan la corteza externa más oscura teñida de azul y la médula interna azul más pálida. **B.** Microfotografía óptica de aumento alto de la médula tímica. Las numerosas células pequeñas teñidas de azul son linfocitos T en desarrollo nombrados *timocitos,* y la estructura rosa grande es un corpúsculo de Hassall, muy característico de la médula tímica, pero cuya función no se conoce bien. **C.** Diagrama esquemático del timo que ilustra una porción de un lóbulo dividido en múltiples lóbulos por trabéculas fibrosas.

maduros, y entran en la sangre y los tejidos linfáticos periféricos. Los detalles de la maduración del timocito se describen en el capítulo 8.

## Sistema linfático

El sistema linfático consiste en vasos especializados que drenan el líquido de los tejidos a los ganglios linfáticos y después hacia la sangre (fig. 2-11). Es esencial para la homeostasis hídrica y las respuestas inmunitarias. El líquido intersticial se forma de manera constante en todos los tejidos vascularizados por el movimiento de un filtrado de plasma que sale de los capilares, y la velocidad de formación local puede aumentar espectacularmente cuando el tejido se lesiona o infecta. La piel, el epitelio y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que absorben este líquido de los espacios que hay entre las células tisulares. Los capilares linfáticos son conductos vasculares con un extremo ciego recubiertos de células endoteliales solapadas sin las uniones intercelulares herméticas ni membrana basal que son típicas de los vasos sanguíneos. Estos capilares linfáticos permiten la captación libre de líquido intersticial, y la disposición solapada de las células endoteliales y las válvulas en una dirección dentro de sus luces impide el reflujo de líquido. El líquido absorbido, llamado **linfa,** se bombea hacia vasos linfáticos cada vez mayores y convergentes por la contracción de células musculares lisas perilinfáticas y por la presión ejercida por el movimiento de los tejidos musculoesqueléticos. Estos vasos se funden en linfáticos aferentes que drenan en los ganglios linfáticos, y la linfa sale de los ganglios a través de los linfáticos eferentes. Como los ganglios linfáticos están conectados en serie por los linfáticos, un linfático eferente que sale de un ganglio puede servir de vaso aferente para otro. El vaso linfático eferente al final de una cadena de ganglios linfáticos se une a otros vasos linfáticos, lo que finalmente culmina en un gran vaso linfático llamado conducto torácico. La linfa procedente del conducto torácico se vacía en la vena cava superior, lo que devuelve el líquido al torrente sanguíneo. Los linfáticos procedentes de la región superior derecha del tronco, el brazo derecho y el lado derecho de la cabeza drenan en el conducto linfático derecho, que también drena en la vena cava superior. A la circulación vuelven cada día 2 litros de linfa normalmente, y la interrupción del sistema linfático por tumores o algunas infecciones parasitarias puede provocar una tumefacción tisular grave.

El sistema linfático recoge antígenos microbianos de las puertas de entrada y los transporta a los ganglios linfáticos, donde pueden estimular respuestas inmunitarias adaptativas. Los microbios entran en el cuerpo más a menudo a través de la piel y los aparatos digestivo y respiratorio. Todos estos tejidos están recubiertos de un epitelio que contiene células dendríticas y todos drenan en los vasos linfáticos. Las células dendríticas capturan antígenos microbianos y entran en los vasos linfáticos. Otros microbios y antígenos solubles pueden entrar en los linfáticos independientemente de las células dendríticas. Además, los mediadores inflamatorios solubles, como las quimiocinas, que son producidos en los lugares de infección entran en los linfáticos. Los ganglios linfáticos están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos y actúan como filtros que muestrean los antígenos solubles y asociados a la célula dendrítica en la linfa antes de que alcance la sangre. Los antígenos capturados pueden ser vistos por las células del sistema inmunitario adaptativo. Este proceso se describirá en el capítulo 6.

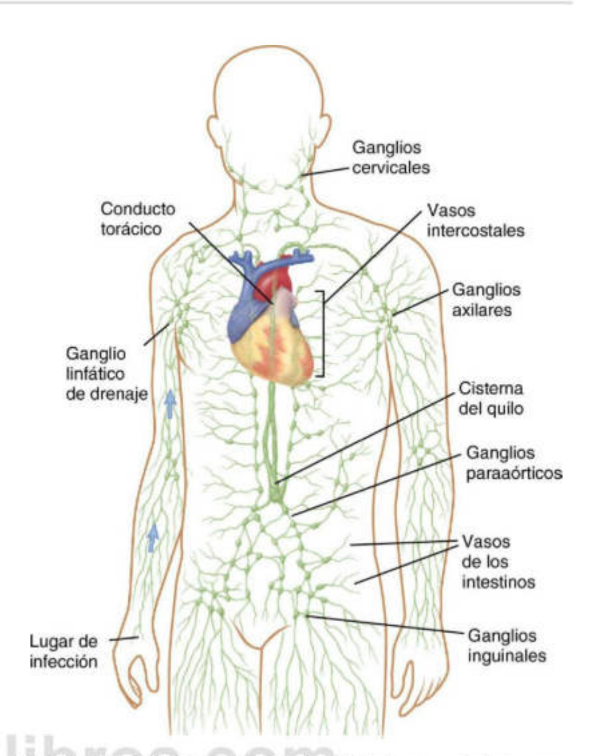





**FIGURA 2-11 El sistema linfático.** Se ilustran los principales vasos linfáticos, que drenan en la vena cava inferior (y la vena cava superior, no mostrada), y cúmulos de ganglios linfáticos. Se capturan antígenos de la zona de infección y se transportan al ganglio linfático que drena la zona, donde se inicia la respuesta inmunitaria.

## Ganglios linfáticos

***Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios vascularizados y encapsulados con características anatómicas que favorecen el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos transportados por los vasos linfáticos desde los tejidos*** (fig. 2-12). Los ganglios linfáticos están situados a lo largo de los conductos linfáticos por todo el cuerpo y, por tanto, tienen acceso a antígenos que se encuentran en el epitelio y se originan en el líquido intersticial en la mayoría de los tejidos. En el cuerpo humano hay alrededor de 500 ganglios linfáticos. Un ganglio linfático está rodeado de una cápsula fibrosa, por debajo de la cual hay un sistema sinusal recubierto de células reticulares, unidas por fibrillas de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, y lleno de linfa, macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares. Los linfáticos aferentes se vacían en el seno subcapsular (marginal) y la linfa puede drenar desde allí directamente al seno medular conectado y después salir del ganglio linfático a través de los linfáticos eferentes. Por debajo del suelo interno del seno subcapsular está la corteza rica en linfocitos. La corteza externa contiene agregados de células llamados **folículos.** Algunos folículos contienen zonas centrales llamadas **centros germinales,** que se tiñen ligeramente con los pigmentos histológicos de uso habitual. Cada centro germinal consiste en una zona oscura llena de linfocitos B en proliferación llamados centroblastos y en una zona clara que contiene células llamadas centrocitos

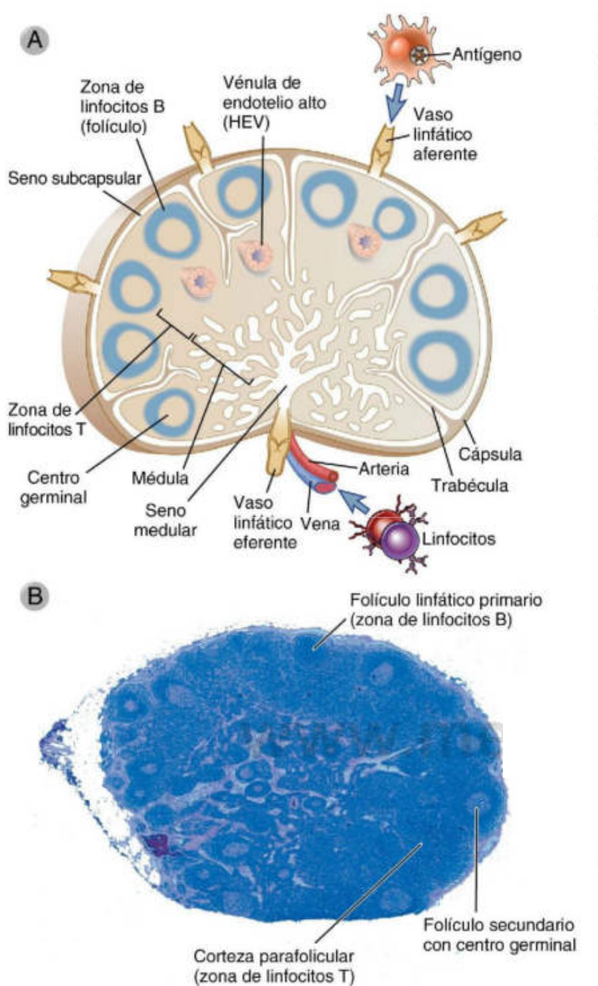



**FIGURA 2-12 Morfología de un ganglio linfático. A.** Diagrama esquemático de un ganglio linfático que ilustra las zonas ricas en linfocitos T y B y las vías de entrada de linfocitos y antígenos (se muestra capturado por una célula dendrítica). **B.** Microfotografía óptica de un ganglio linfático que ilustra las zonas de linfocitos T y B. *(Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

que han dejado de proliferar y están siendo seleccionadas para sobrevivir y diferenciarse más. La reacción del centro germinal durante las respuestas inmunitarias humorales se describirá en el capítulo 12. Los folículos sin centros germinales se llaman folículos primarios, y los que tienen centros germinales son los folículos secundarios. La corteza que hay alrededor de los folículos se llama corteza parafolicular o paracorteza, y se organiza en cordones, que son regiones con una microanatomía compleja de proteínas de la matriz, fibras, linfocitos, células dendríticas y fagocitos mononucleares.

### *Organización anatómica de los linfocitos B y T*

***Los linfocitos B y T están secuestrados en regiones diferentes de la corteza de los ganglios linfáticos, cada una con su propia arquitectura de fibras reticulares y células estromales*** (fig. 2-13). Los folículos son zonas de linfocitos B. Se localizan en la corteza del ganglio linfático y se organizan alrededor de las FDC, que tienen procesos que se interdigitan para formar una red densa. Los folículos primarios contienen, sobre todo, linfocitos vírgenes B maduros. Los centros germinales se desarrollan en respuesta a una estimulación antigénica. Son lugares con proliferación notable de linfocitos B, selección de linfocitos B productores de anticuerpos de afinidad alta y generación de linfocitos B memoria y células plasmáticas de vida larga.

Los linfocitos T se localizan, sobre todo, por debajo y más centrales respecto a los folículos, en los cordones paracorticales. Estas zonas ricas en linfocitos T, con frecuencia llamadas

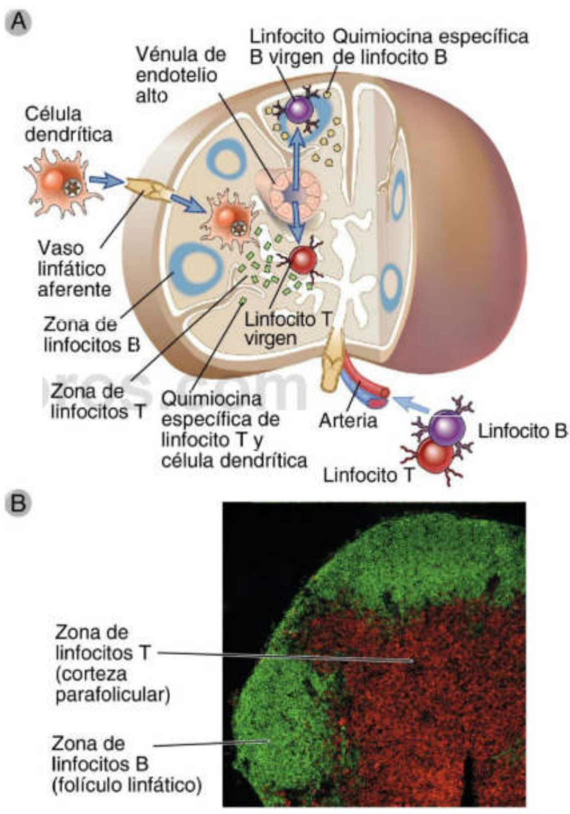



**FIGURA 2-13 Segregación de linfocitos B y T en un ganglio linfático. A.** El diagrama esquemático ilustra la vía mediante la cual los linfocitos B y T vírgenes migran a diferentes zonas de un ganglio linfático. Los linfocitos vírgenes entran en el ganglio a través de una arteria, abandonan la circulación moviéndose a través de la pared de la vénula de endotelio alto y después los linfocitos T y B migran a diferentes zonas del ganglio linfático arrastrados por quimiocinas producidas en estas zonas y que se unen selectivamente a cualquier tipo de célula. También se muestra la migración de las células dendríticas, que captan antígenos de los lugares de entrada del antígeno, entran a través de los vasos linfáticos aferentes y migran a las zonas ricas en linfocitos T del ganglio. **B.** En esta sección de un ganglio linfático, los linfocitos B, localizados en los folículos, se tiñen de verde; los linfocitos T, en la corteza parafolicular, son rojos. El método usado para teñir estas células se llama inmunofluorescencia (v. detalles en apéndice IV). *(Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)* La segregación anatómica de los linfocitos T y B también se observa en el bazo (fig. 2-15).

paracorteza, contienen una red de **células reticulares fibroblásticas** (FRC, del inglés *fibroblastic reticular cells*), muchos de los cuales forman la capa externa de estructuras tubulares llamadas conductos de FRC (fig. 2-14). Los conductos tienen un diámetro de 0.2 a 3 μm y contienen series organizadas de moléculas de la matriz extracelular, incluidos haces paralelos de fibras de colágeno embebidas en una red de microfibras de fibrilina, todas rodeadas de una membrana basal producida por un manguito de FRC. Estos conductos comienzan en el seno subcapsular y se extienden a los vasos linfáticos del seno medular y los vasos sanguíneos corticales, que se llaman **vénulas de endotelio alto** (HEV, del inglés *high endotelial venules*). Los

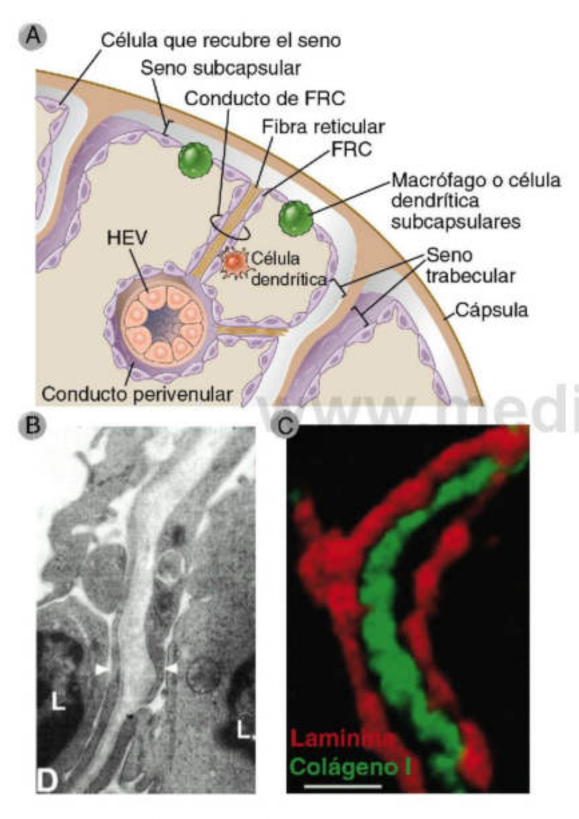



**FIGURA 2-14 Microanatomía de la corteza del ganglio linfático. A.** Esquema de la microanatomía de un ganglio linfático que muestra la vía de drenaje de la linfa desde el seno subcapsular, a través de conductos de células fibrorreticulares, hasta el conducto perivenular alrededor de la vénula de endotelio alto (HEV). **B.** Microfotografía electrónica de transmisión de un conducto de célula reticular fibroblástica (FRC) rodeado de células reticulares fibroblásticas *(puntas de flecha)* y linfocitos adyacentes (L). *(Tomado de Gretz JE, Norbury CC, Anderson AO, Proudfoot AEI, Shaw S: Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex,* The Journal of Experimental Medicine *192:1425–1439, 2000.)* **C.** Tinción inmunofluorescente de un conducto de FRC formado de la proteína de membrana basal laminina (roja) y fibrillas de colágeno (verde). *(Tomado de Sixt M, Nobuo K, Selg M, Samson T, Roos G, Reinhardt DP, Pabst R, Lutz M, Sorokin L: The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node,* Immunity *22:19-29, 2006. Copyright © 2005 by Elsevier Inc.)*

linfocitos T vírgenes entran en las zonas de linfocitos T a través de las HEV, como se describirá con detalle en el capítulo 3. Los linfocitos T están muy apretados alrededor de los conductos en la corteza del ganglio linfático. La mayoría (~70%) de los linfocitos T corticales son linfocitos T CD4⁺ cooperadores, entremezclados con una relativa escasez de linfocitos CD8⁺. Estas proporciones pueden cambiar espectacularmente durante el curso de una infección. Por ejemplo, durante una infección vírica, puede haber un aumento acentuado de linfocitos T CD8⁺. Las células dendríticas se concentran también en la paracorteza de los ganglios linfáticos, muchos de los cuales se asocian estrechamente a los conductos de FRC.

La segregación anatómica de los linfocitos B y T en diferentes zonas del ganglio depende de citocinas que secretan las células estromales del ganglio linfático en cada zona y que dirigen la migración de los linfocitos (v. fig. 2-13). Los linfocitos B y T vírgenes llegan al ganglio a través de una arteria y abandonan la circulación y entran en el estroma del ganglio a través de las HEV, que se localizan en el centro de los cordones corticales. El tipo de citocinas que determina dónde residen los linfocitos B y T en el ganglio se llaman **quimiocinas** (citocinas quimiotácticas), que se unen a receptores para las quimiocinas situados en los linfocitos. Las quimiocinas son una gran familia de citocinas de 8 a 10 kDa que participan en una gran variedad de funciones relacionadas con la motilidad celular e intervienen en el desarrollo, el mantenimiento de la arquitectura tisular y las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Expondremos las propiedades de las quimiocinas y sus receptores en el capítulo 3. Los linfocitos vírgenes T expresan un receptor llamado CCR7, que se une a las quimiocinas CCL19 y CCL21 producidas por las células estromales en las zonas de linfocitos T del ganglio linfático. Estas quimiocinas promueven el movimiento del linfocito T virgen desde la sangre, a través de la pared de las HEV, hacia la zona de linfocitos T. Las células dendríticas que son activadas por los microbios y entran en el ganglio a través de los linfáticos también expresan CCR7, y esta es la razón por la que migran a la misma zona del ganglio que los linfocitos T vírgenes (v. capítulo 6). Los linfocitos B vírgenes expresan cantidades bajas de CCR7 y mayores de otro receptor para quimiocinas, CXCR5, que reconoce una quimiocina, CXCL13, producida solo en los folículos por las FDC. De este modo, los linfocitos B vírgenes circulantes también entran en los ganglios linfáticos a través de las HEV y después son atraídos por los folículos. Otra citocina llamada linfotoxina (que no es una quimiocina) interviene en la estimulación de la producción de CXCL13, especialmente en los folículos. Las funciones de las quimiocinas y de otras citocinas en la regulación del lugar donde se localizan los linfocitos en los órganos linfáticos y en la formación de estos órganos se han establecido mediante numerosos estudios realizados en ratones. Por ejemplo, los ratones que carecen de CXCR5 no tienen folículos con linfocitos B en los ganglios linfáticos y el bazo, y los ratones que carecen de CCR7 no tienen zonas de linfocitos T.

***El desarrollo de los ganglios linfáticos, así como de otros órganos linfáticos periféricos, depende de las células inductoras del tejido linfático y de las acciones coordinadas de varias citocinas, quimiocinas y factores de transcripción.*** Durante la vida fetal, las células inductoras del tejido linfático, que son un subgrupo de células linfocíticas innatas mencionadas previamente, estimulan el desarrollo de los ganglios linfáticos y de otros órganos linfáticos secundarios. Esta función está mediada por varias proteínas expresadas por las células

inductoras; las más estudiadas han sido las citocinas linfotoxina α (LTα) y linfotoxina β (LTβ). Los ratones que carecen de estas citocinas no tienen ganglios linfáticos ni tejidos linfáticos secundarios en el intestino. El desarrollo de la pulpa blanca esplénica también está desorganizado en estos ratones. La LTβ producida por las células inductoras estimula a las células estromales en los diferentes lugares en que se está desarrollando un órgano linfático secundario para que secreten quimiocinas que ayuden a organizar la estructura de los órganos linfáticos. Las FDC son activadas por la LTβ para producir la quimiocina CXCL13, que sirve para reclutar linfocitos B y organizar el folículo en desarrollo. Las FRC se activan para producir CCL19 y CCL21, que reclutan linfocitos T y células dendríticas y forman la zona del linfocito T.

***La segregación anatómica de los linfocitos B y T asegura que cada población linfocítica esté en estrecho contacto con la APC apropiada, es decir, los linfocitos T con las células dendríticas y los linfocitos B con la FDC.*** Además, debido a esta segregación precisa, las poblaciones de linfocitos B y T se mantienen aparte hasta que llega el momento de que interaccionen entre sí de forma funcional. Como veremos en los capítulos 9 y 12, después de la estimulación con el antígeno, los linfocitos T y B cambian la expresión de receptores para quimiocinas y empiezan a migrar los unos hacia los otros en respuesta a las señales de las quimiocinas y de otros mediadores. Los linfocitos T activados migran hacia los folículos para ayudar a los linfocitos B o salir del ganglio y entrar en la circulación. Los linfocitos B activados migran hacia los centros germinales y, después de diferenciarse en células plasmáticas, pueden alojarse en la médula ósea.



#### *Transporte de antígenos a través de los ganglios linfáticos*

***Las sustancias transportadas por la linfa que entran en el seno subcapsular del ganglio linfático se clasifican por su tamaño molecular y se transportan a diferentes tipos celulares para iniciar varias respuestas inmunitarias.*** El suelo del seno subcapsular está construido de forma que permita a las células del seno entrar en contacto o migrar hacia la corteza subyacente, pero no permite el movimiento libre de moléculas solubles en la linfa hacia la corteza. Los microbios y antígenos de masa molecular alta son captados por los macrófagos sinusales y presentados a los linfocitos B corticales situados justo por debajo del seno. Este es el primer paso en las respuestas de los anticuerpos frente a estos antígenos. Los antígenos solubles de masa molecular baja son transportados fuera del seno a través de los conductos de FRC y pasan a las células dendríticas corticales residentes localizadas junto a los conductos. Las células dendríticas residentes extienden sus procesos entre las células que recubren los conductos y hacia el interior de la luz, y capturan y engloban por pinocitosis los antígenos solubles que hay dentro de los conductos. La contribución de esta vía de reparto de antígenos puede ser importante para las respuestas inmunitarias iniciales de los linfocitos T frente a algunos antígenos microbianos, pero las respuestas de mayor tamaño y mantenidas requieren el reparto de antígenos al ganglio mediante células dendríticas tisulares, como se expone en el capítulo 6. Además de los antígenos, hay pruebas de que mediadores inflamatorios solubles, como las quimiocinas y otras citocinas, son transportados en la linfa que fluye a través de los conductos; algunas de ellas pueden actuar sobre las células dendríticas adyacentes y otras pueden transportarse hasta las HEV en que drenan los conductos. Esta es una posible forma por la que el ganglio linfático puede percibir la inflamación tisular y así influir en el reclutamiento y activación de los linfocitos en el ganglio.

### Bazo

***El bazo es un órgano muy vascularizado, cuyas principales funciones son eliminar células sanguíneas viejas y dañadas y partículas (como inmunocomplejos y microbios opsonizados) de la circulación e iniciar respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos de transmisión hemática.*** El bazo pesa unos 150 g en los adultos y se localiza en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. El parénquima esplénico se divide desde el punto de vista anatómico y funcional en la **pulpa roja,** compuesta sobre todo de sinusoides vasculares llenos de sangre, y la **pulpa blanca,** rica en linfocitos. La sangre entra en el bazo a través de una sola arteria esplénica, que atraviesa la cápsula en el hilio y se divide en ramas cada vez menores que permanecen rodeadas de trabéculas fibrosas protectoras y de apoyo (fig. 2-15). Algunas de las ramas arteriolares de la arteria esplénica acaban en sinusoides vasculares extensos que están llenos de un gran número de eritrocitos y recubiertos de macrófagos y otras células. Los sinusoides acaban en vénulas que drenan en la vena esplénica, que extrae la sangre del bazo hacia la circulación portal. Los macrófagos de la pulpa roja sirven de filtro importante para la sangre, eliminando microbios, células dañadas, y células y microbios cubiertos de anticuerpos (opsonizados). Los sujetos que carecen de un bazo tienden a las infecciones diseminadas por bacterias encapsuladas, como los neumococos y los meningococos. Esto se debe a que tales microorganismos se eliminan habitualmente mediante la opsonización y la fagocitosis, y esta función es defectuosa cuando falta el bazo.

***La pulpa blanca contiene las células que median las respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos transportados por la sangre.*** En la pulpa blanca hay muchos grupos de linfocitos muy apretados que aparecen como nódulos blancos contra el fondo de la pulpa roja. La pulpa blanca se organiza alrededor de arterias centrales, que son ramas de la arteria esplénica diferentes de las ramas que forman los sinusoides vasculares. Varias ramas pequeñas de cada arteria central pasan a través de la zona rica en linfocitos y drenan en el seno marginal. Una región de células especializadas que rodea al seno marginal, llamada **zona marginal,** forma el límite entre las pulpas roja y blanca. La arquitectura de la pulpa blanca es análoga a la organización de los ganglios linfáticos, con zonas de linfocitos T y B segregadas. En el bazo del ratón, las arterias centrales están rodeadas de manguitos de linfocitos, la mayoría linfocitos T. Debido a su localización anatómica, los morfólogos llaman a estas zonas de linfocito T **vainas linfáticas periarteriolares.** Los folículos ricos en linfocitos B ocupan el espacio que hay entre el seno marginal y la vaina periarteriolar. Como en los ganglios linfáticos, las zonas de linfocitos T en el bazo contienen una red de conductos complejos compuestos de proteínas de la matriz recubiertos de células análogas a las FRC. La zona marginal que está justo fuera del seno marginal es una región marcada poblada por linfocitos B y macrófagos especializados. Los linfocitos B en la zona marginal, conocidos como linfocitos B de la zona marginal, tienen funciones diferentes de los linfocitos B foliculares, y tienen un repertorio limitado de especificidades frente a los antígenos. La arquitectura de la pulpa blanca es más compleja en los seres humanos que en los ratones, con zonas marginales interna y externa y una zona perifolicular.

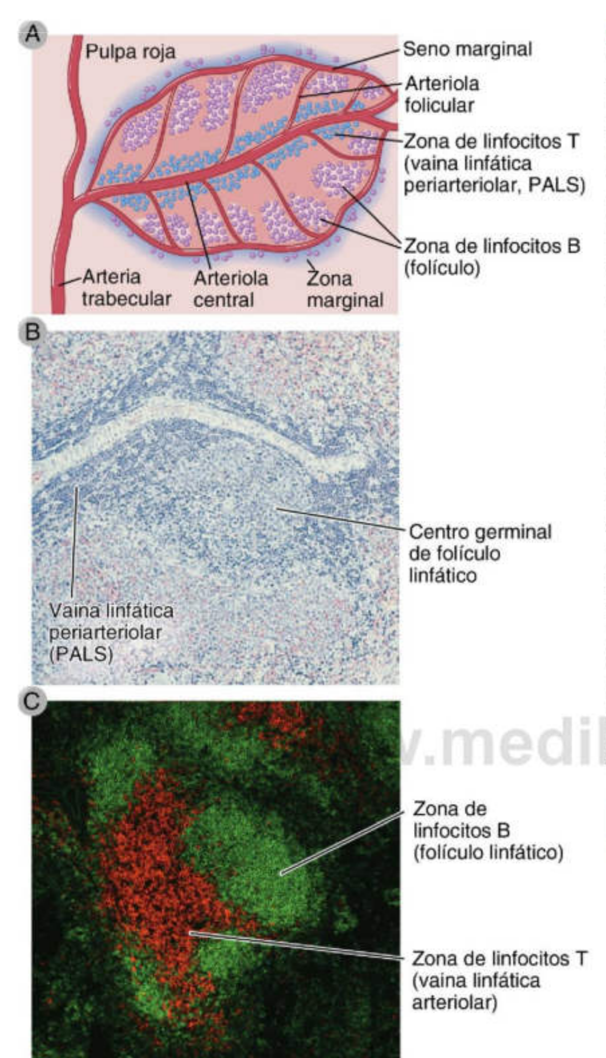



**FIGURA 2-15 Morfología del bazo. A.** Diagrama esquemático del bazo que ilustra las zonas de linfocitos T y B que componen la pulpa blanca. **B.** Microfotografía de una sección de bazo humano que muestra una arteria trabecular con una vaina linfática periarteriolar adyacente y un folículo linfático con un centro germinal. Alrededor de estas zonas hay pulpa roja, rica en sinusoides vasculares. **C.** Demostración inmunohistoquímica de las zonas de linfocitos T y B en el bazo, mostrada en una sección transversal de la región alrededor de una arteriola. Los linfocitos T en la vaina linfática periarteriolar están teñidos de rojo y los linfocitos B en el folículo están teñidos de verde. *(Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)*

Los antígenos de la sangre llegan al seno marginal por medio de células dendríticas circulantes o son captados por los macrófagos en la zona marginal.

Las disposiciones anatómicas de las APC, los linfocitos B y los linfocitos T en la pulpa blanca esplénica promueven las interacciones requeridas para el desarrollo eficiente de las respuestas inmunitarias humorales, como se expondrá en el capítulo 12. La segregación de los linfocitos T en las vainas linfáticas periarteriolares y de los linfocitos B en los folículos y las zonas marginales es un proceso muy bien regulado, que depende de la producción de diferentes citocinas y quimiocinas por las células estromales en estas diferentes zonas, análogamente al caso de los ganglios linfáticos. La quimiocina CXCL13 y su receptor CXCR5 son necesarios para la migración del linfocito B a los folículos, y CCL19 y CCL21 y su receptor CCR7 para la migración de los linfocitos T vírgenes a las vainas periarteriolares. La producción de estas quimiocinas por las células estromales no linfáticas se ve estimulada por la citocina linfotoxina.

## Sistemas inmunitarios regionales

***Todas las barreras epiteliales importantes del cuerpo, incluidas la piel y las mucosas digestiva y bronquial, tienen su propio sistema de ganglios linfáticos, estructuras linfáticas no encapsuladas y células inmunitarias distribuidas de forma difusa, que actúan de forma coordinada para proporcionar respuestas inmunitarias especializadas contra los patógenos que atraviesan esas barreras.*** El sistema inmunitario asociado a la piel ha evolucionado para responder a una amplia variedad de microbios ambientales. Los componentes del sistema inmunitario asociados a las mucosas digestiva y bronquial se llaman tejido linfático asociado a mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) y participan en las respuestas inmunitarias a los antígenos y microbios inhalados e ingeridos. La piel y MALT contienen una proporción importante de células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Expondremos las características especiales de estos sistemas inmunitarios regionales en el capítulo 14.

## RESUMEN

- La organización anatómica de las células y tejidos del sistema inmunitario tiene una importancia fundamental para la generación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas eficaces. Esta organización permite la llegada rápida de células inmunitarias innatas, como los neutrófilos y los monocitos, a las zonas de infección, y permite a un pequeño número de linfocitos específicos frente a cualquier antígeno localizar y responder de forma eficaz a ese antígeno, independientemente de por dónde se haya introducido.
- Las células que realizan la mayoría de las funciones efectoras de las inmunidades innata y adaptativa son los fagocitos (incluidos los neutrófilos y los macrófagos), las APC (incluidos los macrófagos y las células dendríticas) y los linfocitos.
- A los neutrófilos, el leucocito sanguíneo más abundante con un núcleo segmentado multilobulado característico y abundantes gránulos lisosómicos en el citoplasma, se les recluta rápidamente en la zonas de infección y lesión tisular, donde realizan sus funciones fagocíticas.
- Los monocitos son los precursores circulantes de los macrófagos tisulares. Todos los tejidos contienen macrófagos residentes, que son células fagocíticas que ingieren y matan microbios y células muertas del anfitrión, y secretan citocinas y quimiocinas, que promueven el reclutamiento de leucocitos desde la sangre e inician la reparación de los tejidos dañados.

- La APC actúa mostrando antígenos para su reconocimiento por los linfocitos y promoviendo la activación de los linfocitos. Las APC son las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y las FDC.
- Los linfocitos B y T expresan receptores muy específicos y diversos para el antígeno y son las células responsables de la especificidad y la memoria de las respuestas inmunitarias adaptativas. Muchas moléculas de superficie se expresan de forma diferente en diversos subgrupos de linfocitos, así como en otros leucocitos, y se denominan en función de la nomenclatura CD.
- Las células linfocíticas innatas son células efectoras del sistema inmunitario innato, algunas de las cuales realizan funciones análogas a los linfocitos T efectores $CD4^+$ o $CD8^+$. Estas células, que incluyen a los linfocitos NK, no expresan receptores para el antígeno de distribución clonal muy diversa.
- Los linfocitos B y T surgen de un precursor común en la médula ósea. El desarrollo del linfocito B se produce en la médula ósea, mientras que los precursores de los linfocitos T migran al timo y maduran en él. Después de madurar, los linfocitos B y T abandonan la médula ósea y el timo, entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos periféricos.
- Los linfocitos B y T vírgenes son linfocitos maduros que no han sido estimulados por el antígeno. Cuando se encuentran con él, proliferan y se diferencian en linfocitos efectores, que tienen funciones en las respuestas inmunitarias protectoras. Los linfocitos B efectores son células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T efectores son los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ secretores de citocinas y los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$.
- Parte de la progenie de linfocitos B y T activados por el antígeno se diferencia en células memoria que sobreviven durante períodos largos en un estado de reposo. Estas células memoria son responsables de las respuestas rápidas y potenciadas frente a las exposiciones posteriores al antígeno.
- Los órganos del sistema inmunitario pueden dividirse en los órganos linfáticos generadores, o primarios (médula ósea y timo), donde maduran los linfocitos, y los órganos periféricos, o secundarios (ganglios linfáticos, bazo y sistemas inmunitarios mucoso y cutáneo), donde los antígenos activan a los linfocitos vírgenes.
- La médula ósea contiene las células troncales para todas las células sanguíneas, incluidos los linfocitos, y es el lugar de maduración de todos estos tipos celulares, excepto los linfocitos T, que maduran en el timo.
- El líquido extracelular (linfa) se drena constantemente de los tejidos a través de linfáticos hacia los ganglios linfáticos y, finalmente, a la sangre. Los antígenos microbianos se transportan de forma soluble y dentro de células dendríticas de la linfa hasta los ganglios linfáticos, donde son reconocidos por los linfocitos.
- Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios encapsulados localizados por todo el cuerpo a lo largo de los linfáticos, donde los linfocitos B y T vírgenes responden a los antígenos que recogen la linfa de los tejidos periféricos. El bazo es un órgano encapsulado que hay en la cavidad abdominal, donde se eliminan de la circulación las células sanguíneas viejas u opsonizadas y en el que los linfocitos responden a los antígenos de transmisión hemática.
- Los ganglios linfáticos y la pulpa blanca del bazo están organizados en zonas de linfocitos B (los folículos) y zonas de linfocitos T. Las zonas de linfocitos T también son los lugares de residencia de las células dendríticas maduras, que son las APC especializadas en la activación de los linfocitos T vírgenes. Las FDC residen en las zonas de linfocitos B y sirven para activar a los linfocitos B durante las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos proteínicos. El desarrollo de los tejidos linfáticos secundarios depende de citocinas y células inductoras del ganglio linfático.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Células del sistema inmunitario


Chow A, Brown BD, Merad M: Studying the mononuclear phagocyte system in the molecular age, *Nature Reviews Immunology* 11:788-798, 2011.

Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR: Tissue-resident macrophages, *Nature Immunology* 14:986-995, 2013.

Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP: Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis, *Nature Reviews Immunology* 14:24-35, 2014.

Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K: Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells, *Science* 327:656-661, 2010.

Surh CD, Sprent J: Homeostasis of naive and memory T cells, *Immunity* 29:848-862, 2008.

Wynn TA, Chawla A, Pollard JW: Macrophage biology in development, homeostasis, and disease, *Nature* 496:445-455, 2013.

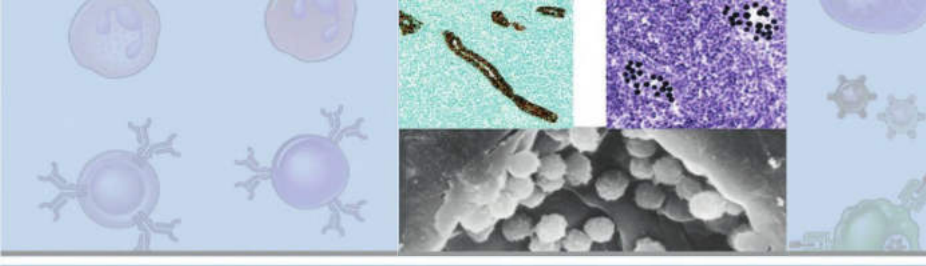

### Tejidos del sistema inmunitario


Bronte V, Pittet MJ: The spleen in local and systemic regulation of immunity, *Immunity* 39:806-818, 2013.

Lane P, Kim M-Y, Withers D, Gaspal F, Bekiaris V, Desanti G, Khan M, McConnell F, Anderson G: Lymphoid tissue inducer cells in adaptive CD4 T cell dependent responses, *Seminars in Immunology* 20:159-163, 2008.

Mueller SN, Germain RN: Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system, *Nature Reviews Immunology* 9:618-629, 2009.

Ruddle NH, Akirav EM: Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response, *Journal of Immunology* 183:2205-2212, 2009.



CAPÍTULO

# 3

# Circulación y migración del leucocito a los tejidos



Una propiedad única del sistema inmunitario que lo distingue de todos los demás sistemas tisulares del cuerpo es el movimiento constante y muy regulado de sus principales componentes celulares a través de la sangre hacia los tejidos y de nuevo de vuelta a la sangre. Este movimiento consigue tres funciones principales (fig. 3-1):

- Transporte de leucocitos de la línea mielocítica (sobre todo, neutrófilos y monocitos) desde la circulación a zonas tisulares de infección o lesión, donde las células realizan sus funciones protectoras de eliminación de microorganismos patógenos, eliminación de tejido muerto y reparación del daño.
- Transporte de linfocitos desde sus lugares de maduración (médula ósea o timo) a los órganos linfáticos secundarios, donde reconocen antígenos y se diferencian en linfocitos efectores.
- Transporte de linfocitos efectores desde los órganos linfáticos secundarios en los que se producen a cualquier tejido infectado, donde realizan sus funciones protectoras.

La migración de un leucocito desde la sangre hacia un tejido particular, o hacia una zona de infección o lesión, se denomina a menudo **alojamiento** del leucocito, y el proceso general de movimiento del leucocito desde la sangre a los tejidos se llama **migración** o **reclutamiento.** La capacidad de los linfocitos de alojarse de forma repetida en los órganos linfáticos secundarios, residir allí de forma transitoria y volver a la sangre se denomina **recirculación.** El reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas desde la sangre a los lugares de infección y lesión tisular es una parte importante del proceso de la **inflamación.** La inflamación la desencadena el reconocimiento de microbios y tejidos muertos en las respuestas inmunitarias innatas, y se refina y prolonga durante las respuestas inmunitarias adaptativas. La respuesta inflamatoria lleva células y moléculas de defensa del anfitrión a las zonas donde es necesario combatir elementos ofensivos. El mismo proceso es responsable de la lesión tisular y subyace a muchas enfermedades importantes. Volveremos a la inflamación en el contexto de la inmunidad innata en el capítulo 4 y en la exposición de las enfermedades inflamatorias en el capítulo 19.

## GENERALIDADES DE LA MIGRACIÓN DEL LEUCOCITO

El alojamiento y el reclutamiento del leucocito a cualquier tejido están gobernados por algunos principios comunes.

- Los linfocitos vírgenes migran continuamente sobre todo entre los tejidos linfáticos secundarios, y no hacia otros tejidos, tengan o no infección o lesión, mientras que los linfocitos que han sido ya activados antes por el antígeno (p. ej., linfocitos efectores), así como los leucocitos mielocíticos, se alojan preferentemente en los tejidos donde hay infección o lesión tisular.
- El alojamiento y reclutamiento del linfocito requiere la adhesión temporal del leucocito al recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos, un proceso que implica a moléculas situadas en las superficies de los leucocitos (receptores de alojamiento y receptores de quimiocinas) y las células endoteliales (adresinas y quimiocinas).
- Las células endoteliales de los lugares de infección y lesión tisular se activan mediante citocinas secretadas por los macrófagos y otras células presentes en esos tejidos, lo que

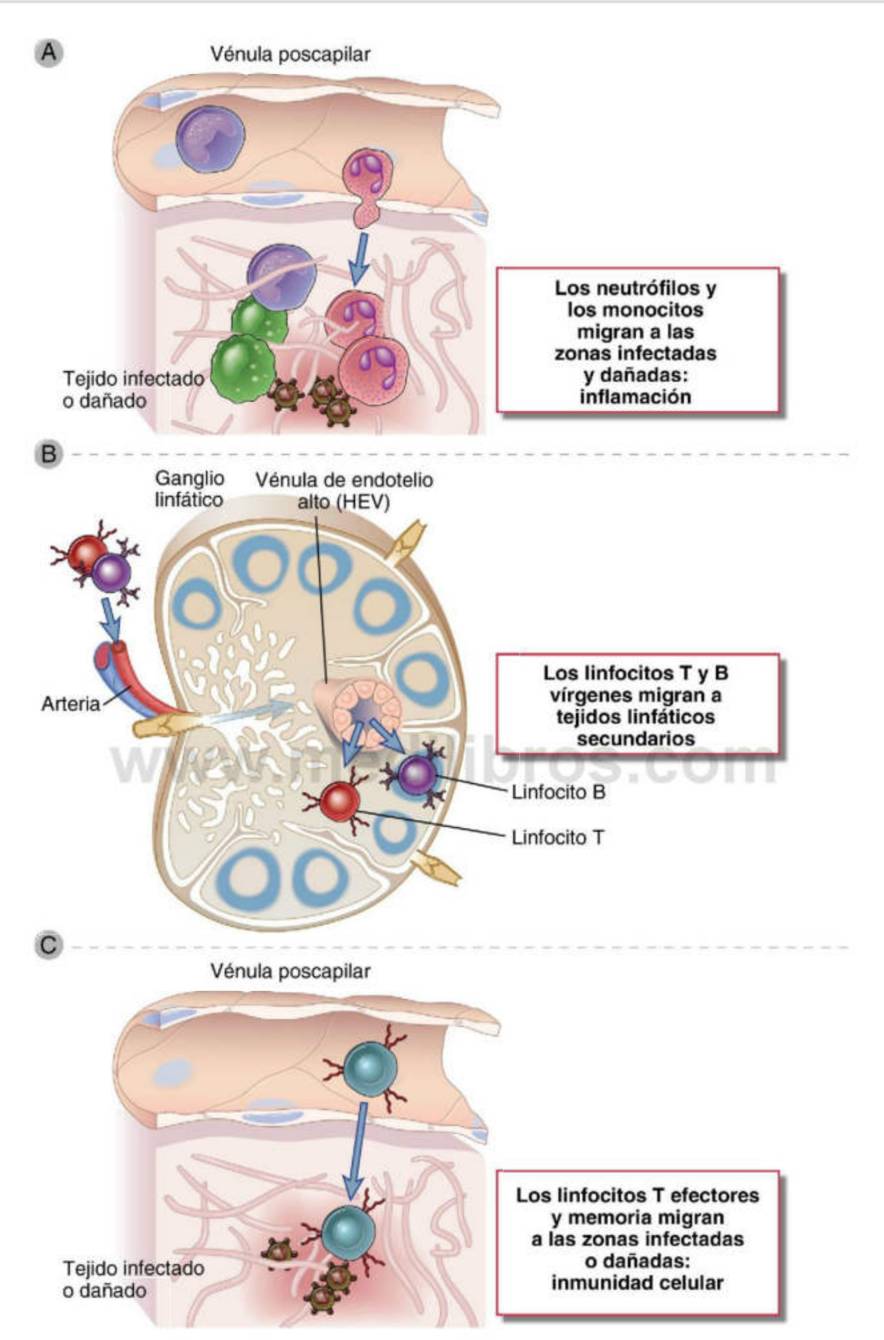



**FIGURA 3-1 Las principales funciones ejercidas por la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. A.** Los neutrófilos y los monocitos que surgen de la médula ósea, circulan en la sangre y son reclutados en tejidos infectados o dañados, donde eliminan microorganismos infecciosos, eliminan tejidos muertos y reparan el daño. **B.** Los linfocitos vírgenes que surgen de la médula ósea o el timo se alojan en los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos (o el bazo, *no mostrado*), donde se activan por los antígenos y se diferencian en linfocitos efectores. **C.** Los linfocitos efectores que surgen de los órganos linfáticos secundarios migran a los tejidos infectados, donde participan en la defensa microbiana.

da como resultado una mayor expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas. La consecuencia es un aumento de la adhesividad de las células endoteliales a los leucocitos mielocíticos circulantes y a los linfocitos activados previamente.

Como la expresión de moléculas que median la adhesión entre el leucocito y el endotelio depende de forma característica de la activación de las células implicadas, los leucocitos migran a través del endotelio sobre todo cuando necesitan hacerlo, tras el encuentro con los microbios y los tejidos necrosados. Estos son los estímulos más frecuentes que activan a los leucocitos y a las células endoteliales.

***El reclutamiento del leucocito desde la sangre a los tejidos requiere la adhesión de los leucocitos al recubrimiento endotelial de las vénulas poscapilares y después su movimiento a través del endotelio y la pared vascular hacia el tejido extravascular.*** Se trata de un proceso en el que cada paso está orquestado por diferentes tipos de moléculas, incluidas quimiocinas y moléculas de adhesión. Se produce el mismo proceso básico para diferentes tipos de leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos vírgenes y efectores) que se alojan en diferentes tipos de tejidos (órganos linfáticos secundarios, tejidos infectados), aunque las quimiocinas y moléculas de adhesión específicas varían de manera que dan lugar a diferentes propiedades migratorias a cada tipo de célula. Antes de describir el proceso, expondremos las propiedades y funciones de las moléculas de adhesión y de las quimiocinas que participan en el reclutamiento de los leucocitos.

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LEUCOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES IMPLICADAS EN EL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS

La adhesión de leucocitos circulantes a las células endoteliales vasculares está mediada por dos clases de moléculas, llamadas **selectinas** e **integrinas,** y sus ligandos. La expresión de estas moléculas varía entre los diferentes tipos de leucocitos y en los vasos sanguíneos en diferentes localizaciones, y estas diferencias influyen en qué tipos de células migran preferentemente a qué tejidos.

### Selectinas y ligandos de selectinas

***Las selectinas son moléculas de adhesión que se unen a glúcidos de la membrana plasmática y median el paso inicial de la adhesión de afinidad baja de los leucocitos circulantes a las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares*** (tabla 3-1). Los dominios extracelulares de las selectinas son similares a las lectinas del tipo C, llamadas así porque se unen a estructuras glucídicas (la definición de lectinas) de una manera dependiente del calcio. Las selectinas y sus ligandos se expresan en los leucocitos y las células endoteliales.

Las células endoteliales expresan dos tipos de selectinas, llamadas **selectina P** (CD62P) y **selectina E** (CD62E). La selectina P, denominada así porque se encontró por primera vez en las plaquetas, se almacena en los gránulos citoplásmicos de las células endoteliales y se redistribuye rápidamente en la superficie luminal en respuesta a la histamina de los mastocitos y la trombina generada durante la coagulación de la sangre. La selectina E se sintetiza y expresa en la superficie de la célula endotelial al cabo de 1 a 2 h de la respuesta a las citocinas interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), que producen sobre todo los macrófagos tisulares en respuesta a la infección. Los productos microbianos tales como el lipopolisacárido (LPS) también estimulan la expresión de selectina E en las células endoteliales. Hablaremos de la IL-1, el TNF y el LPS en nuestra exposición de la inflamación en el capítulo 4.

Los ligandos situados en los leucocitos que se unen a la selectina E y la selectina P de las células endoteliales son grupos glucídicos complejos sialilados relacionados con la familia Lewis X o Lewis A. Estas estructuras químicas están presentes en varias glucoproteínas de superficie de los granulocitos, los monocitos y algunos linfocitos T efectores y memoria previamente activados. El mejor definido de ellos es el tetrasacárido sialil Lewis X (sLeX). Una glucoproteína de membrana del leucocito llamada ligando 1 de la glucoproteína selectina P

**TABLA 3-1 Principales moléculas de adhesión entre el leucocito y el endotelio**

| Familia | Molécula | Distribución | Ligando (molécula; tipo celular) |
|---|---|---|---|
| Selectina | Selectina P (CD62P) | Endotelio activado por histamina o trombina | Sialil Lewis X en PSGL-1 y otras glucoproteínas; neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efector, memoria) |
| | Selectina E (CD62E) | Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1) | Sialil Lewis X (p. ej., CLA-1) en glucoproteínas; neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, memoria) |
| | Selectina L (CD62L) | Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes y memoria central), linfocitos B (vírgenes) | Sialil Lewis X/PNAd en GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, otros; endotelio (HEV) |
| Integrina | LFA-1 (CD11aCD18) | Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, memoria), linfocitos B (vírgenes) | ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas) |
| | Mac-1 (CD11bCD18) | Neutrófilos, monocitos, células dendríticas | ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas) |
| | VLA-4 (CD49aCD29) | Monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, memoria) | VCAM-1 (CD106); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas) |
| | $\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29) | Monocitos, linfocitos T (alojamiento intestinal, vírgenes, efectores, memoria), linfocitos B (alojamiento intestinal) | VCAM-1 (CD106), MadCAM-1; endotelio en intestino y tejidos linfáticos asociados a intestino |

*CLA-1*, antígeno del linfocito cutáneo 1; *GlyCAM-1*, molécula de adhesión celular portadora de glucano 1; *HEV*, vénula de endotelio alto; *ICAM-1*, molécula de adhesión intracelular 1; *IL-1*, interleucina 1; *LFA-1*, antígeno asociado a la función del leucocito 1; *MadCAM-1*, molécula de adhesión celular de adresina mucosa 1; *PNAd*, adresina de ganglio periférico; *PSGL-1*, ligando glucoproteínico 1 de selectina P; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *VCAM-1*, molécula de adhesión celular vascular 1; *VLA-4*, antígeno muy tardío 4.

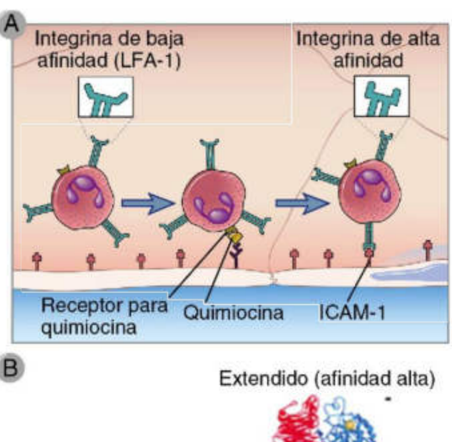
(PSGL-1) tiene una modificación posterior a la traducción del ADN para mostrar los ligandos glucídicos de la selectina P. Varias moléculas diferentes pueden mostrar los ligandos glucídicos para la selectina E, como las glucoproteínas PSGL-1 y el ligando 1 de la selectina E y algunos glucolípidos.

Una tercera selectina, llamada **selectina L** (CD62L), se expresa en los leucocitos, y no en las células endoteliales. Los ligandos de la selectina L son sialomucinas situadas en las células endoteliales, cuya expresión aumenta por la activación de citocinas de las células. Un determinante importante de que la selectina L se una a una de estas sialomucinas es el sialil 6-sulfo Lewis X. La selectina L situada en los neutrófilos promueve la adhesión de estas células a las células endoteliales que se han activado con IL-1, TNF y otras citocinas producidas en las zonas de inflamación. En la inmunidad adaptativa, la selectina L es importante para que los linfocitos T y B vírgenes se alojen en los ganglios linfáticos a través de vasos sanguíneos especializados llamados **vénulas de endotelio alto.** Los ligandos sialomucina de las vénulas de endotelio alto que se unen a la selectina L situada en los linfocitos vírgenes se denominan en conjunto adresina del ganglio periférico (PNAd, del inglés *peripheral node adressin*). Los leucocitos expresan la selectina L o los ligandos glucídicos para la selectina P y la selectina E en las puntas de sus microvellosidades, lo que facilita las interacciones con moléculas situadas en la superficie de la célula endotelial.

## Integrinas y ligandos de integrinas

***Las integrinas son proteínas heterodiméricas de superficie celular compuestas de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente que median la adhesión de las células a otras células o a la matriz extracelular a través de interacciones de unión específicas con varios ligandos.*** Hay más de 30 integrinas diferentes, todas con la misma estructura básica, que contienen una entre más de 15 tipos de cadenas α y una entre siete tipos de cadenas β. Las cabezas globulares extracelulares de las dos cadenas contribuyen a la unión entre las cadenas y a la unión divalente del ligando dependiente de cationes. Los dominios citoplásmicos de las integrinas interaccionan con componentes del citoesqueleto (incluidas la vinculina, la talina, la actina, la actinina α y la tropomiosina). El nombre *integrina* para esta familia de proteínas deriva de la idea de que estas proteínas coordinan (es decir, integran) las señales desencadenadas por los ligandos extracelulares con la motilidad dependiente del citoesqueleto, el cambio de forma y las respuestas fagocíticas.

En el sistema inmunitario, dos integrinas importantes se expresan en los leucocitos, **LFA-1** (antígeno 1 asociado a la función del leucocito, nombrado de un modo más preciso $\alpha_L\beta_2$ o CD11aCD18) y **VLA-4** (antígeno muy tardío 4 o $\alpha_4\beta_1$ o CD49dCD29) (v. tabla 3-1). Un ligando importante de LFA-1 es la molécula de adhesión intercelular 1 (**ICAM-1,** CD54), una glucoproteína de membrana expresada en las células endoteliales activadas por citocinas y en otros diversos tipos celulares, incluidos los linfocitos, las células dendríticas, los macrófagos, los fibroblastos y los queratinocitos. La porción extracelular de la ICAM-1 está compuesta de dominios globulares, llamados dominios inmunoglobulínicos (Ig), que comparten homología de secuencia y características estructurales con dominios que se encuentran en las moléculas de Ig. Muchas proteínas del sistema inmunitario contienen dominios de Ig y pertenecen a la superfamilia de Ig (v. capítulo 5). La unión de LFA-1 a ICAM-1 es importante para las interacciones entre el leucocito y el endotelio (que se exponen más adelante) y las interacciones entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos (v. capítulo 6). Otros dos ligandos de la superfamilia de Ig para el LFA-1 son ICAM-2, que se expresa en las células endoteliales, e ICAM-3, que se expresa en los linfocitos. El VLA-4 se une a la molécula de adhesión celular vascular 1 (**VCAM-1,** CD106), una proteína de la superfamilia de Ig que se expresa en las células endoteliales activadas por citocinas en algunos tejidos. Otras integrinas también intervienen en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Por ejemplo, Mac-1 ($\alpha_M\beta_2$, CD11bCD18) en los monocitos circulantes se une a ICAM-1 y media la adhesión al endotelio. Mac-1 también actúa como un receptor del complemento, uniéndose a partículas opsonizadas con un producto de la activación del complemento llamado fragmento de C3b (iC3b) inactivado (v. capítulos 4 y 13), y así potencia la fagocitosis de los microbios.



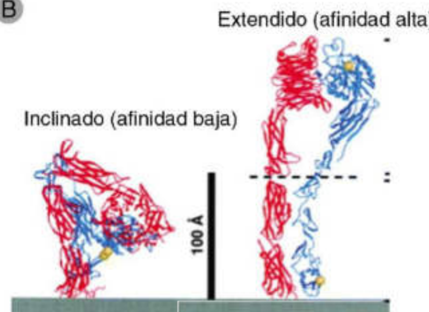




**FIGURA 3-2 Activación de integrinas. A.** Las integrinas de los leucocitos sanguíneos están normalmente en un estado de baja afinidad. Si un leucocito se acerca a las células endoteliales, como cuando los leucocitos ruedan apoyándose en las selectinas, las quimiocinas mostradas en la superficie endotelial pueden unirse a receptores para quimiocinas del leucocito. Entonces se producen señales en el receptor para la quimiocina, que activan las integrinas del leucocito y aumentan su afinidad por sus ligandos en las células endoteliales. **B.** Se muestran los diagramas de cintas de las conformaciones inclinada y extendida de una integrina de leucocito, correspondientes a estados de afinidad baja y alta, respectivamente. *(**B,** tomado de Takagi J, Springer TA: Integrin activation and structural rearrangement,* Immunological Reviews *186:141–163, 2002.)*

***Una característica importante de las integrinas es su capacidad para responder a señales intracelulares, aumentando rápidamente la afinidad por sus ligandos*** (fig. 3-2). Esto se denomina activación de la integrina y ocurre en todos los leucocitos en respuesta a la unión de la quimiocina a sus receptores, y en los linfocitos T cuando el antígeno se une a sus receptores. La unión de las quimiocinas y del antígeno a las células induce

señales bioquímicas en las que participan proteínas ligadoras de GTP (que se describirán con mayor detalle en el capítulo 7), lo que conduce finalmente a la asociación de moléculas de la familia RAP y proteínas de interacción con el citoesqueleto a las colas citoplásmicas de las proteínas integrina. Esto da lugar a cambios conformacionales de los dominios extracelulares de las integrinas que aumentan su afinidad. En el estado de baja afinidad, los tallos de los dominios extracelulares de cada subunidad de integrina están encorvados, y las cabezas globulares que se unen al ligando están cerca de la membrana. En respuesta a las alteraciones producidas en la cola citoplásmica, los tallos se enderezan y alejan las cabezas globulares de la membrana hasta una posición donde interactúan de modo más eficaz con sus ligandos (v. fig. 3-2). El proceso por el cual las señales intracelulares, generadas en respuesta a las quimiocinas o al antígeno, alteran las funciones ligadoras del dominio extracelular de las integrinas se llama producción de señales de dentro afuera.

Las quimiocinas también inducen el agrupamiento de las integrinas en la membrana. Esto aumenta la concentración local de integrinas en la superficie celular, lo que lleva a una mayor avidez de las interacciones de las integrinas con los ligandos en las células endoteliales, y por lo tanto a una unión más fuerte de los leucocitos al endotelio.

## QUIMIOCINAS Y RECEPTORES PARA QUIMIOCINAS

***Las quimiocinas son una gran familia de citocinas con estructura homóloga que estimulan el movimiento del leucocito y regulan la migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos.*** El nombre quimiocina es una contracción de citocina quimiotáctica. Ya nos referimos al papel de las quimiocinas en la organización de los tejidos linfáticos en el capítulo 2, y ahora describiremos las propiedades generales de esta familia de citocinas y sus múltiples funciones en las inmunidades innata y adaptativa. La tabla 3-2 resume las principales características de cada quimiocina y de sus receptores.

### Estructura, producción y receptores de las quimiocinas

Hay unas 50 quimiocinas humanas, todas las cuales son polipéptidos de 8 a 10 kDa que contienen dos asas disulfuro internas. Las quimiocinas se clasifican en cuatro familias en función del número y localización de cisteínas N-terminales. Las dos principales familias son las quimiocinas CC (también llamadas β), en las que las dos cisteínas definidoras están adyacentes, y la familia CXC (o α), en la que estos aminoácidos están separados por otro aminoácido. Estas diferencias se correlacionan con la organización de las subfamilias en grupos génicos separados. Algunas quimiocinas más tienen una sola cisteína (familia C) o dos cisteínas separadas por tres aminoácidos ($CX_3C$). Las quimiocinas se nombraron originalmente en función de cómo se identificaron y qué respuestas desencadenaban, pero se ha adoptado una nomenclatura estándar, basada en la parte de los receptores a la que se unen las quimiocinas (v. tabla 3-2). Aunque hay excepciones, el reclutamiento de neutrófilos está mediado sobre todo por las quimiocinas CXC, el reclutamiento de monocitos depende más de las quimiocinas CC y el reclutamiento de linfocitos está mediado por quimiocinas CXC y CC.

Las quimiocinas de las subfamilias CC y CXC son producidas por los leucocitos y varios tipos de células tisulares, como las células endoteliales, las células epiteliales y los fibroblastos. En muchas de estas células, la secreción de quimiocinas la induce el reconocimiento de microbios a través de varios receptores celulares del sistema inmunitario innato expuestos en el capítulo 4. Además, las citocinas inflamatorias, incluidos TNF, IL-1 e IL-17, inducen la producción de quimiocinas. Varias quimiocinas CC las producen también linfocitos T activados, lo que proporciona un nexo entre la inmunidad adaptativa y el reclutamiento de leucocitos inflamatorios.

***Los receptores de quimiocinas pertenecen a la superfamilia del receptor acoplado a la proteína (G) ligadora de trifosfato de guanosina (GTP) de siete dominios transmembranarios (GPCR).*** Estos receptores inician respuestas intracelulares a través de proteínas G triméricas asociadas. Las proteínas G estimulan cambios en el citoesqueleto y la polimerización de los filamentos de actina y miosina, lo que aumenta la motilidad celular. Como ya se ha comentado, estas señales también cambian la conformación de las integrinas de la superficie celular y aumentan la afinidad de las integrinas hacia sus ligandos. Los receptores para las quimiocinas pueden reducirse rápidamente mediante la exposición a la quimiocina, y este es, probablemente, el mecanismo de terminación de las respuestas.

***Se expresan diferentes combinaciones de receptores para las quimiocinas en diferentes tipos de leucocitos, lo que da lugar a diferentes patrones de migración de los leucocitos.*** Hay 10 receptores diferentes para las quimiocinas CC (llamadas CCR1 a CCR10), seis para las quimiocinas CXC (llamadas CXCR1 a CXCR6) y una para CX3CL1 (llamada $CX_3CR1$) (v. tabla 3-2). Los receptores para quimiocinas se expresan en todos los leucocitos, y el mayor número y diversidad se observa en los linfocitos T. Los receptores exhiben una especificidad solapada frente a las quimiocinas dentro de cada familia, y el patrón de expresión celular de los receptores determina qué tipos celulares responden a qué quimiocinas. Ciertos receptores para quimiocinas, sobre todo CCR5 y CXCR4, actúan como correceptores para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. capítulo 21).

### Acciones biológicas de las quimiocinas

Algunas quimiocinas las producen células en respuesta a estímulos externos y participan en reacciones inflamatorias, y otras quimiocinas las producen de forma constitutiva los tejidos e intervienen en la organización tisular. Las principales acciones de las quimiocinas son el aumento de la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio por medio de la activación de las integrinas y la estimulación del movimiento dirigido del leucocito en los tejidos mediante quimiotaxia.

- ***Las quimiocinas son esenciales para el reclutamiento de leucocitos sanguíneos circulantes en las zonas extravasculares.*** El reclutamiento del leucocito desde la sangre hacia los tejidos está regulado por las acciones de varias quimiocinas. Diferentes quimiocinas actúan sobre diferentes células y, en coordinación con los tipos de moléculas de adhesión expresadas, se controla así la naturaleza del infiltrado inflamatorio. Las quimiocinas pueden desempeñar dos funciones en la inflamación.
  - ***Aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio.*** Las quimiocinas producidas en los tejidos se unen a los proteoglucanos sulfato de heparano situados en las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares. Las quimiocinas unidas se muestran de esta forma a los leucocitos circulantes que están unidos a las superficies endoteliales por medio de interacciones con las moléculas de adhesión. La exposición endotelial proporciona una elevada concentración local de quimiocinas, lo que

**TABLA 3-2 Quimiocinas y receptores para quimiocinas**

| Quimiocina | Nombre original | Receptor para quimiocina | Principal función |
|---|---|---|---|
| **Quimiocinas CC** | | | |
| CCL1 | I-309 | CCR8 | Reclutamiento de monocitos y migración de célula endotelial |
| CCL2 | MCP-1 | CCR2 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL3 | MIP-1α | CCR1, CCR5 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL4 | MIP-1β | CCR5 | Reclutamiento de linfocitos T, células dendríticas, monocitos y NK; correceptor de VIH |
| CCL5 | RANTES | CCR1, CCR3, CCR5 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL7 | MCP-3 | CCR1, CCR2, CCR3 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL8 | MCP-2 | CCR3, CCR5 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL9 | MIP-1γ | CCR1 | Reclutamiento de DC, diferenciación osteoclástica |
| CCL11 | Eotaxina | CCR3 | Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y $T_H2$ |
| CCL12 | MCP-5 | CCR2 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL13 | MCP-4 | CCR2, CCR3 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL14 | HHC-1 | CCR1, CCR5 | |
| CCL15 | MIP-1δ | CCR1, CCR3 | Reclutamiento mixto de leucocitos |
| CCL16 | HHC-4 | CCR1, CCR2 | Reclutamiento de linfocitos y monocitos |
| CCL17 | TARC | CCR4 | Reclutamiento de linfocitos T |
| CCL18 | DC-CK1 | CCR8 | Alojamiento de linfocitos y células dendríticas |
| CCL19 | MIP-3β/ELC | CCR7 | Migración de linfocitos T y células dendríticas a las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos |
| CCL20 | MIP-3α | CCR6 | Reclutamiento de $T_H17$, ubicación de DC en el tejido |
| CCL21 | SLC | CCR7 | Migración de linfocitos T y células dendríticas a las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos |
| CCL22 | MDC | CCR4 | Reclutamiento de linfocitos NK y linfocitos T |
| CCL23 | MPIF-1 | CCR1 | Migración de monocitos, neutrófilos y linfocitos T |
| CCL24 | Eotaxina 2 | CCR3 | Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y $T_H2$ |
| CCL25 | TECK | CCR9 | Reclutamiento de linfocitos en el intestino |
| CCL26 | Eotaxina 3 | CCR3 | Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y $T_H2$ |
| CCL27 | CTACK | CCR10 | Reclutamiento de linfocitos T en la piel |
| CCL28 | MEC | CCR10 | Alojamiento de linfocitos T y B en las mucosas |
| **Quimiocinas CXC** | | | |
| CXCL1 | GROα | CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL2 | GROβ | CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL3 | GROγ | CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL4 | PF4 | CXCR3B | Agregación plaquetaria |
| CXCL5 | ENA-78 | CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL6 | GCP-2 | CXCR1, CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL7 | NAP-2 | CXCR2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL8 | IL-8 | CXCR1, CXCR-2 | Reclutamiento de neutrófilos |
| CXCL9 | Mig | CXCR3 | Reclutamiento de linfocitos T efectores |
| CXCL10 | IP-10 | CXCR3, CXCR3B | Reclutamiento de linfocitos T efectores |
| CXCL11 | I-TAC | CXCR3, CXCR7 | Reclutamiento de linfocitos T efectores |
| CXCL12 | SDF-1αβ | CXCR4 | Reclutamiento mixto de leucocitos; correceptor de VIH |
| CXCL13 | BCA-1 | CXCR5 | Migración de linfocitos B a folículos; migración de linfocitos T cooperadores foliculares a los folículos |
| CXCL14 | BRAK | | Migración de monocitos y células dendríticas |
| CXCL16 | — | CXCR6 | Receptor basurero en macrófago |
| **Quimiocinas C** | | | |
| XCL1 | Linfotactina | XCR1 | Reclutamiento de linfocitos T y NK |
| XCL2 | SCM-1β | XCL1 | |
| **Quimiocinas $CX_3C$** | | | |
| $CX_3CL1$ | Fractalquina | $CX_3CR1$ | Reclutamiento de linfocitos T, NK y monocitos; activación de linfocitos CTL y NK |

las capacita para unirse a receptores para quimiocina situados en los leucocitos. Las señales de los receptores para las quimiocinas aumentan la afinidad de las integrinas, lo que da lugar a una adhesión firme del leucocito, un paso fundamental para la salida de los leucocitos de los vasos sanguíneos hacia el tejido extravascular.

  - ***Migración de los leucocitos al lugar de la infección o daño tisular.*** Las quimiocinas producidas en los tejidos extravasculares actúan sobre los leucocitos que han salido de la circulación y estimulan el movimiento de los leucocitos a lo largo del gradiente de concentración de la proteína secretada hacia su fuente, un proceso llamado quimiocinesis. De este modo, los leucocitos migran hacia las células dañadas o infectadas de los tejidos.

- ***Las quimiocinas participan en el desarrollo de los órganos linfáticos y regulan el tráfico de linfocitos y otros leucocitos a través de diferentes zonas de los tejidos linfáticos periféricos.*** La función de las quimiocinas en la organización anatómica de los tejidos linfáticos se ha expuesto en el capítulo 2.
- ***Las quimiocinas son necesarias para la migración de las células dendríticas desde los lugares de infección hacia los ganglios linfáticos que los drenan.*** Las células dendríticas se activan por microbios en los tejidos periféricos, y después migran a los ganglios linfáticos para informar a los linfocitos T de la presencia de infección (lo que se expondrá en el capítulo 6). Esta migración depende de la expresión de un receptor para quimiocina, CCR7, que se induce cuando la célula dendrítica se encuentra con los microbios. El CCR7 se une a la quimiocina producida por las células endoteliales linfáticas de los tejidos, lo que promueve el movimiento de la célula dendrítica hacia los vasos linfáticos que drenan en los ganglios linfáticos. Una vez en un ganglio linfático, las células dendríticas son atraídas por las mismas quimiocinas producidas en las zonas interfoliculares, a donde también migran los linfocitos T vírgenes en respuesta a estas quimiocinas. Esto explica cómo las células dendríticas y los linfocitos T vírgenes se localizan en el mismo lugar en los ganglios linfáticos, lo que hace posible que las células dendríticas presenten el antígeno a los linfocitos T.

## INTERACCIONES ENTRE EL LEUCOCITO Y LA CÉLULA ENDOTELIAL Y RECLUTAMIENTO DEL LEUCOCITO EN LOS TEJIDOS

***Las selectinas, las integrinas y las quimiocinas actúan en concierto para regular la migración de los leucocitos hacia los tejidos.*** Los estudios sobre interacciones en condiciones en el laboratorio que imitan el flujo sanguíneo y en vivo mediante el uso de técnicas microscópicas intravitales han establecido una secuencia de acontecimientos frecuentes en la migración de la mayoría de los leucocitos hacia la mayoría de los tejidos (fig. 3-3). Estos acontecimientos son los siguientes:

- ***Rodamiento mediado por las selectinas de los leucocitos sobre el endotelio.*** Las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares se activan en respuesta a los microbios,

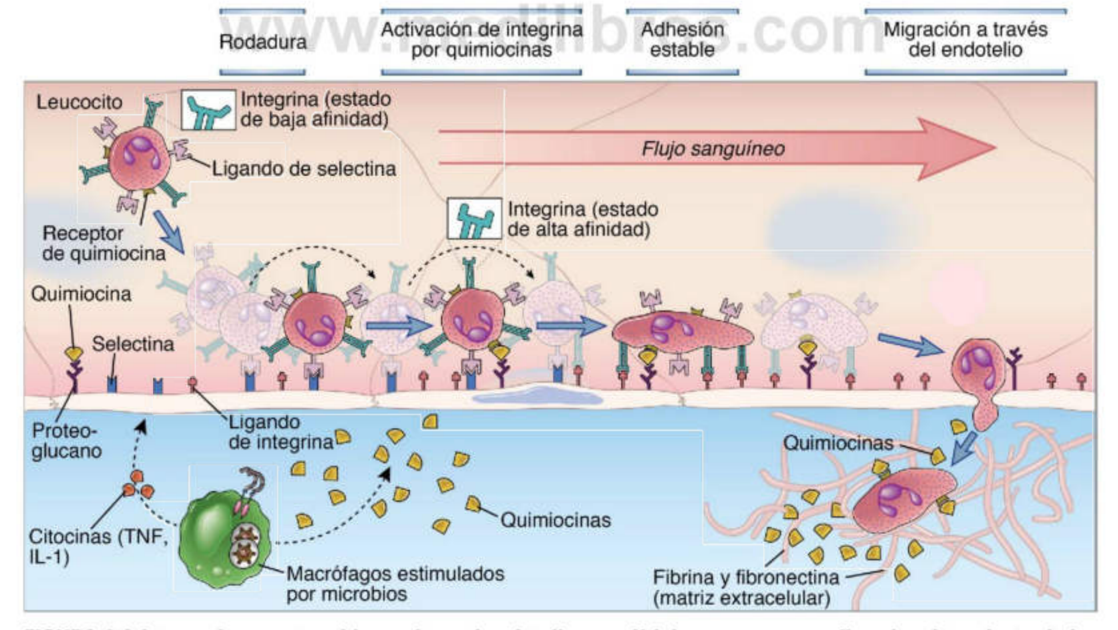




**FIGURA 3-3 Interacciones entre el leucocito y el endotelio en múltiples pasos que median el reclutamiento de los leucocitos en los tejidos.** En los lugares de infección, los macrófagos que se han encontrado con microbios producen citocinas (como TNF e IL-1) que activan las células endoteliales de las vénulas cercanas para que produzcan selectinas, ligandos para las integrinas y quimiocinas. Las selectinas median el anclaje débil de los leucocitos sanguíneos sobre el endotelio, y la fuerza de separación del flujo sanguíneo hace que los leucocitos rueden a lo largo de la superficie endotelial. Las quimiocinas producidas en los tejidos infectados vecinos o por las células endoteliales se muestran en la superficie endotelial y se unen a receptores situados en los leucocitos que ruedan, lo que da lugar a la activación de las integrinas del leucocito hacia un estado de unión con afinidad alta. Las integrinas activadas se unen a sus ligandos de la superfamilia de Ig situados en las células endoteliales, y esto media la adhesión firme de los leucocitos. Los leucocitos reptan entonces hasta las uniones que hay entre las células endoteliales y migran a través de la pared venular. Los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos T usan prácticamente los mismos mecanismos para migrar fuera de la sangre.

las citocinas (incluidos el TNF y la IL-1) producidas por los macrófagos y otras células tisulares que se encuentran con los microbios y otros mediadores como la histamina y la trombina que pueden producirse durante varias reacciones inflamatorias. Las citocinas estimulan la expresión endotelial de la selectina E y otros mediadores inducen la expresión en la superficie de la selectina P. En los lugares de inflamación, los vasos sanguíneos se dilatan y el flujo sanguíneo se hace más lento. Debido a ello, los leucocitos, que son más grandes que los eritrocitos, tienden a alejarse del flujo axial central y a acercarse al recubrimiento del vaso, un proceso llamado marginación. Esto permite a los ligandos de las selectinas E y P expresadas en las microvellosidades de los leucocitos unirse a las selectinas situadas en las células endoteliales. Debido a que las interacciones entre la selectina y el ligando de la selectina tienen una baja afinidad ($K_d \sim 100\ \mu m$) con una disociación rápida, la fuerza de separación de la sangre que fluye las interrumpe con facilidad. Debido a ello, los leucocitos se desprenden y unen repetidamente, y así ruedan a lo largo de la superficie endotelial. Esta reducción de velocidad de los leucocitos sobre el endotelio permite el siguiente grupo de estímulos en el proceso en múltiples pasos que actúa sobre los leucocitos.

- ***Aumento de la afinidad de las integrinas mediado por quimiocinas.*** Las quimiocinas mostradas en las células endoteliales de las vénulas poscapilares en una zona de infección se unen a sus receptores situados en los leucocitos que ruedan. Como se expuso antes, esto da lugar a la unión de las integrinas del leucocito a sus ligandos situados en la superficie endotelial.
- ***Adhesión estable de los leucocitos al endotelio mediada por integrinas.*** En paralelo a la activación de las integrinas, la expresión de sus ligandos sobre las células endoteliales está aumentada por citocinas inflamatorias y productos microbianos en el lugar de la infección. Estos ligandos son VCAM-1, que se une a la integrina VLA-4, e ICAM-1, que se une a las integrinas LFA-1 y Mac-1. Así, los leucocitos se unen firmemente al endotelio, se reorganiza su citoesqueleto y se expanden sobre la superficie endotelial.
- ***Transmigración de los leucocitos a través del endotelio.*** Lo más frecuente es que los leucocitos transmigren entre los bordes de las células endoteliales, un proceso llamado transmigración paracelular, hasta alcanzar los tejidos extravasculares. La transmigración paracelular depende de integrinas del leucocito y de sus ligandos sobre las células endoteliales, así como de otras proteínas, sobre todo CD31, que se expresa en los leucocitos y las células endoteliales. Este proceso requiere una ruptura transitoria y reversible de las proteínas de unión adherente que mantienen las células endoteliales unidas, sobre todo del complejo VE-cadherina. Se cree que el mecanismo responsable de la ruptura del complejo VE-cadherina involucra la activación de cinasas cuando las integrinas del leucocito se unen a ICAM-1 o VCAM-1. Las cinasas fosforilan la cola citoplásmica de VE-cadherina y conducen a una ruptura reversible del complejo adherente. Con menor frecuencia, se ha observado que los leucocitos se mueven a través de las células endoteliales en lugar de entre ellas, mediante un proceso menos conocido llamado migración transcelular.

Estos pasos básicos se observan en la migración de todos los leucocitos a través del endotelio. No obstante, los neutrófilos, los monocitos y diferentes subgrupos de linfocitos difieren en los tejidos a los que emigran y en cuándo lo hacen en las reacciones inflamatorias y en el estado estable. Esta especificidad en la migración del leucocito se basa en la expresión de diferentes combinaciones de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas, como expondremos con más detalle más adelante.

Las pruebas sobre la función esencial de las selectinas, las integrinas y las quimiocinas en la migración del leucocito proceden de ratones con genes anulados y en enfermedades humanas hereditarias llamadas *deficiencias de adhesión del leucocito*. Por ejemplo, los ratones que carecen de las fucosiltransferasas, que son enzimas requeridas para la síntesis de ligandos glucídicos que se unen a las selectinas, tienen defectos acentuados en la migración del leucocito y en las respuestas inmunitarias. Los seres humanos que carecen del transportador de fucosa de Golgi necesario para expresar los ligandos glucídicos para la selectina E y la selectina P en los neutrófilos tienen problemas análogos, que dan lugar a un síndrome llamado deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 2 (DAL-2) (v. capítulo 21). De manera análoga, una deficiencia hereditaria autosómica recesiva en el gen de CD18, que codifica la subunidad β de LFA-1 y Mac-1, es la causa de una inmunodeficiencia llamada deficiencia de adhesión del leucocito del tipo 1 (DAL-1). Estos trastornos se caracterizan por infecciones bacterianas y micóticas recurrentes, la falta de acumulación de neutrófilos en los lugares de infección y defectos en las funciones del linfocito dependientes de la adherencia. Mutaciones raras en las vías de transmisión de señales que ligan los receptores para las quimiocinas con la activación de las integrinas también dan lugar a una alteración en la adhesión del leucocito y su reclutamiento en los tejidos y, por lo tanto, a una defensa ineficaz del leucocito contra las infecciones, un síndrome llamado deficiencia de adhesión del leucocito 3 (DAL-3).



## MIGRACIÓN DE NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS A LUGARES DE INFECCIÓN O LESIÓN TISULAR

Tras madurar en la médula ósea, los neutrófilos y los monocitos entran en la sangre y circulan por todo el cuerpo. Aunque estas células pueden desempeñar algunas funciones fagocítica dentro de la sangre, sus principales funciones, incluidas la fagocitosis y destrucción de microbios y de células tisulares muertas, tienen lugar en casi cualquier lugar extravascular de infección del cuerpo.

***Los neutrófilos y los monocitos sanguíneos se reclutan en los tejidos infectados y dañados por medio de un proceso dependiente de selectinas, integrinas y quimiocinas en múltiples pasos,*** que sigue la secuencia básica común de la migración de todos los leucocitos hacia los tejidos que se expuso antes. Como expondremos con detalle en el capítulo 4, los neutrófilos son el primer tipo de leucocito que se recluta de la sangre a la zona de infección o lesión tisular. Horas después sigue el reclutamiento de monocitos, que continúa, quizás durante días, después de que se detenga el reclutamiento de neutrófilos. Además, en algunas zonas inflamadas no se reclutan neutrófilos en absoluto, pero sí monocitos. Estos diferentes comportamientos migratorios posiblemente reflejan variaciones en la expresión relativa de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas en los neutrófilos en comparación con los monocitos.

Los neutrófilos expresan CXCR1 y CXCR2, que se unen a diversas citocinas de la familia GRO que incluye CXCL8 (IL-8), la principal quimiocina que apoya la migración del neutrófilo

a los tejidos (v. tabla 3-2). El reclutamiento temprano de neutrófilos refleja la producción temprana y abundante de CXCL8 por los macrófagos que residen en los tejidos en respuesta a las infecciones. Al contrario que los neutrófilos, los monocitos clásicos, que son el principal tipo de monocito reclutado en las zonas inflamatorias, expresan CCR2. Este receptor se une a varias quimiocinas, la más importante de las cuales para el reclutamiento del monocito es CCL2 (MCP-1). De este modo, el reclutamiento del monocito se produce cuando las células tisulares residentes expresan CCL2 en respuesta a la infección. Los monocitos no clásicos carecen de CCR2 pero expresan $CX_3CR1$. El ligando de este receptor, $CX_3CL1$ (también llamado fractalquina), se expresa en una forma soluble y otra membranaria que puede apoyar la adhesión de los monocitos al endotelio.

## MIGRACIÓN Y RECIRCULACIÓN DE LINFOCITOS T

***Los linfocitos se mueven continuamente a través del torrente sanguíneo, los vasos linfáticos, los tejidos linfáticos secundarios y los tejidos periféricos extralinfáticos, y distintas poblaciones de linfocitos muestran distintos patrones de movimiento a través de estos lugares*** (fig. 3-4). Cuando un linfocito T virgen maduro sale del timo y entra en la sangre, se aloja en los ganglios linfáticos, el bazo o los tejidos linfáticos mucosos, y migra hacia las zonas de linfocitos T de los tejidos linfáticos secundarios. Si el linfocito T no reconoce al antígeno en esos lugares, permanece virgen y abandona los ganglios o los tejidos mucosos a través de los linfáticos y finalmente drena en el torrente sanguíneo. Una vez de vuelta en la sangre, un linfocito T virgen repite su ciclo de asentamiento en tejidos

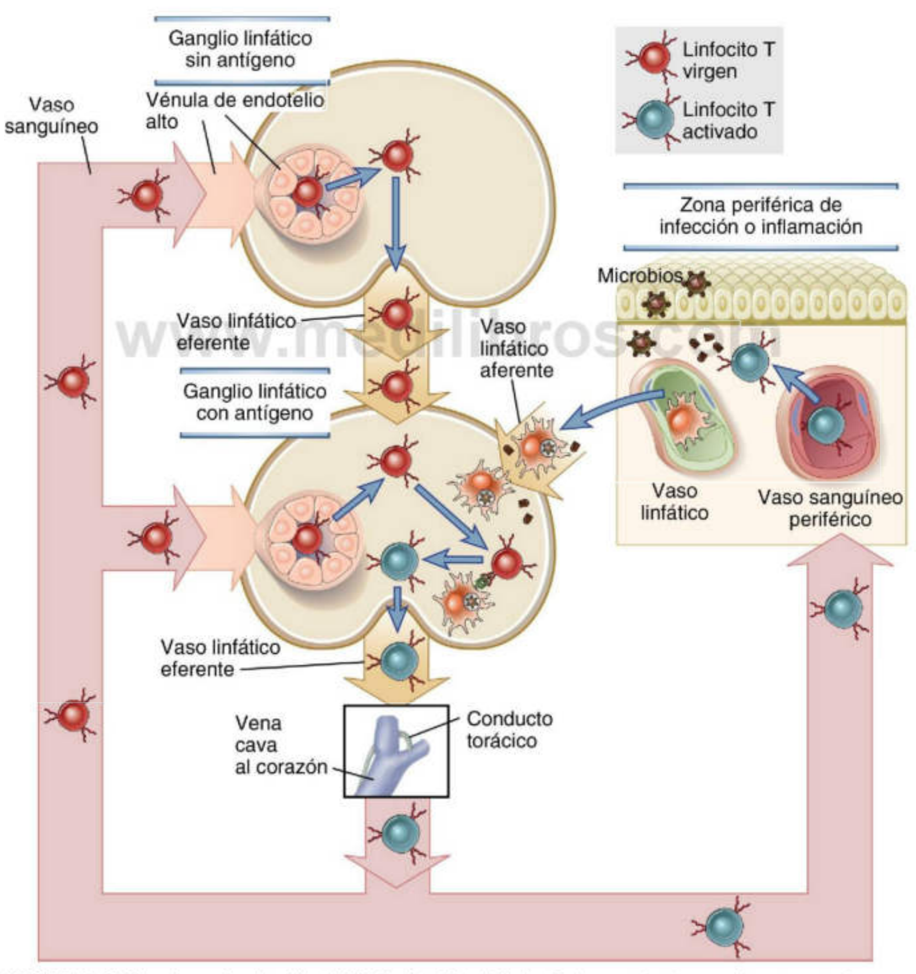



**FIGURA 3-4 Vías de recirculación del linfocito T.** Los linfocitos T vírgenes abandonan preferentemente la sangre y entran en los ganglios linfáticos a través de las vénulas de endotelio alto. Las células dendríticas que portan antígenos entran en el ganglio linfático a través de vasos linfáticos. Si los linfocitos T reconocen el antígeno, se activan y vuelven a la circulación a través de los linfáticos eferentes y el conducto torácico, que se vacía en la vena cava superior, después en el corazón y finalmente en la circulación arterial. Los linfocitos T efectores y memoria abandonan preferentemente la sangre y entran en los tejidos periféricos a través de vénulas en los lugares de inflamación. No se muestra la recirculación a través de órganos linfáticos periféricos diferentes a los ganglios linfáticos.

linfáticos secundarios. Este patrón de tráfico de linfocitos vírgenes, llamado **recirculación linfocítica,** maximiza las probabilidades de que el pequeño número de linfocitos vírgenes que son específicos frente a un antígeno extraño particular se encuentren con su antígeno si se muestra en algún lugar del cuerpo. Los linfocitos que han reconocido al antígeno y se han activado en los tejidos linfáticos secundarios proliferan y se diferencian para producir miles de linfocitos efectores y memoria. Los linfocitos efectores y memoria pueden volver al torrente sanguíneo y después migrar a los lugares de infección o inflamación en los tejidos periféricos (no linfáticos).

Algunos subgrupos de linfocitos efectores se alojan preferentemente en un tejido particular, como la piel o el intestino (v. capítulo 14). La existencia de diferentes patrones de alojamiento asegura que diferentes subgrupos de linfocitos lleguen a microambientes tisulares donde son necesarios para combatir diferentes tipos de microbios y no a lugares donde no tendrían ningún cometido, lo que constituiría un desperdicio. En el siguiente apartado describiremos los mecanismos y vías de recirculación y alojamiento selectivo del linfocito. Nuestra exposición se centra en los linfocitos T, porque se sabe mucho más sobre sus movimientos a través de los tejidos de lo que se sabe de la recirculación del linfocito B, pero muchos de los mecanismos se producen en distintos tipos de células.

## Recirculación de linfocitos T vírgenes entre la sangre y los órganos linfáticos secundarios

La recirculación del linfocito T depende de mecanismos que controlan la entrada de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos desde la sangre, así como de señales moleculares que controlan cuándo salen los linfocitos T vírgenes de los ganglios. Expondremos estos dos mecanismos por separado.



### *Migración de linfocitos T vírgenes a los ganglios linfáticos*

Los mecanismos de alojamiento selectivo que llevan a los linfocitos T vírgenes a los ganglios linfáticos son muy eficientes, lo que da lugar a un flujo neto de linfocitos a través de los ganglios linfáticos de hasta $25 \times 10^9$ células cada día. Cada linfocito pasa a través de un ganglio una vez al día en promedio. La inflamación de tejidos periféricos, que suele acompañar a las infecciones, causa un incremento significativo del flujo sanguíneo hacia los ganglios linfáticos y, en consecuencia, un incremento de la entrada de linfocitos T en los ganglios linfáticos que drenan la zona inflamada. Al mismo tiempo, se reduce la salida de linfocitos T por los linfáticos eferentes de forma transitoria debido a mecanismos que expondremos más adelante, de forma que los linfocitos T permanecen en los ganglios linfáticos que drenan los lugares de inflamación más que en otros ganglios linfáticos. Los antígenos proteínicos se concentran en los ganglios linfáticos y otros órganos linfáticos secundarios, donde son presentados a los linfocitos T por células dendríticas maduras, el tipo de célula presentadora de antígenos que mejor es capaz de iniciar respuestas de linfocitos T vírgenes (v. capítulo 6). De este modo, el movimiento y retención transitoria de los linfocitos T vírgenes en los órganos linfáticos secundarios, junto con la captura y concentración del antígeno, maximizan las oportunidades de activación del linfocito T y de inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

***El alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos asociados a mucosas ocurre a través de vénulas poscapilares especializadas llamadas vénulas de endotelio alto (HEV), localizadas en las zonas de linfocitos T.*** Los linfocitos T vírgenes llegan a los tejidos linfáticos secundarios a través del flujo sanguíneo arterial y abandonan la circulación y migran al estroma de los ganglios linfáticos a través de las HEV. Estos vasos están recubiertos por células endoteliales voluminosas y no por las células endoteliales planas típicas de otras vénulas (fig. 3-5). Las HEV también están presentes en tejidos linfáticos mucosos, como las placas de Peyer del intestino, pero no en el bazo. Las células endoteliales de las HEV están especializadas para mostrar ciertas moléculas de adhesión y quimiocinas en sus superficies, lo que se expondrá más adelante, lo que apoya el alojamiento selectivo de solo ciertas poblaciones de linfocitos. Ciertas citocinas, como la linfotoxina, son necesarias para el desarrollo de las HEV. De hecho, las HEV pueden aparecer en zonas extralinfáticas de inflamación crónica donde se produzcan tales citocinas durante períodos prolongados.

***La salida del linfocito T virgen de la sangre a través de la HEV hacia el parénquima del ganglio linfático es un proceso en múltiples pasos que consiste en la rodadura mediada por selectinas de las células, la activación de las integrinas mediada por quimiocinas, la adhesión firme mediada por integrinas y la transmigración a través de la pared vascular.*** Este proceso es similar a la migración de otros leucocitos descrita antes (v. fig. 3-3), pero algunas de las moléculas implicadas son relativamente específicas en el alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos (fig. 3-6).

- La rodadura de los linfocitos T vírgenes sobre las HEV en los órganos linfáticos periféricos está mediada por la selectina L situada en los linfocitos, que se une a su ligando glucídico, adresina del ganglio periférico (PNAd, del inglés *peripheral node addressin*), situado en las HEV. Los grupos glucídicos de la PNAd que se unen a la selectina L pueden estar ligados a diferentes sialomucinas en las HEV en diferentes tejidos. Por ejemplo, en las HEV del ganglio linfático, la PNAd se muestra mediante dos sialomucinas, llamadas GlyCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 portadora de glucano) y CD34. En las placas de Peyer y en la pared intestinal, el ligando de la selectina L es una molécula llamada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 de adresina mucosa).
- Como en la migración del leucocito a otros lugares, la consiguiente adhesión firme de los linfocitos T vírgenes a las HEV está mediada por integrinas, sobre todo LFA-1.
- Las quimiocinas que activan las integrinas del linfocito T virgen hacia un estado de afinidad alta son CCL19 y CCL21, que participan de forma única en el alojamiento del leucocito en las zonas del linfocito T de los tejidos linfáticos (v. capítulo 2). La principal fuente de CCL19 y CCL21 son las células reticulares fibroblásticas que están dentro de la zona del linfocito T, y el CCL19 también lo producen de forma constitutiva las HEV. Estas quimiocinas se muestran en la superficie de las HEV y son reconocidas por los linfocitos que están rodando. Ambas quimiocinas se unen al receptor para quimiocinas CCR7, que se expresa en gran cantidad en los linfocitos vírgenes. Esta interacción de las quimiocinas con el CCR7 asegura que los linfocitos T vírgenes aumenten la actividad de sus integrinas y sean capaces de adherirse firmemente a las HEV. Recuerde que el CCR7 también gobierna la migración de la célula dendrítica a través de los linfáticos hacia los ganglios linfáticos.

La función importante de la selectina L y de las quimiocinas en el alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos

A HEV en ganglio linfático
HEV
B Ligando de selectina L en células endoteliales
HEV
C Linfocitos T unidos a HEV: análisis en sección congelada
Linfocitos T
HEV
D Linfocitos T unidos a HEV: microfotografía electrónica

**FIGURA 3-5 Vénulas de endotelio alto. A.** Microfotografía óptica de una HEV en un ganglio linfático que ilustra las células endoteliales altas. *(Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.)* **B.** Expresión de ligando de selectina L en la HEV, teñida con un anticuerpo específico mediante la técnica de la inmunoperoxidasa. (La localización del anticuerpo se revela con un producto de reacción marrón de la peroxidasa, que se une al anticuerpo; véanse los detalles en el apéndice IV.) Las HEV abundan en la zona de linfocitos T del ganglio linfático. *(Por cortesía de los Dres. Steve Rosen and Akio Kikuta, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.)* **C.** Análisis de unión en el que se incuban los linfocitos con secciones congeladas de un ganglio linfático. Los linfocitos (teñidos de azul oscuro) se unen selectivamente a las HEV. *(Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.)* **D.** Microfotografía electrónica de barrido de una HEV con linfocitos unidos a la superficie luminal de las células endoteliales. *(Por cortesía de J. Emerson y T. Yednock, University of California, San Francisco, School of Medicine. Tomado de Rosen SD, Stoolman LM: Potential role of cell surface lectin in lymphocyte recirculation. In Olden K, Parent J [Eds.]:* Vertebrate lectins. *New York, 1987, Van Nostrand Reinhold.)*



secundarios se apoya en muchas y diferentes observaciones experimentales. Los linfocitos de ratones con los genes de la selectina L inactivados no se unen a las HEV del ganglio linfático periférico, y los ratones muestran una reducción muy acentuada en el número de linfocitos en los ganglios linfáticos periféricos. Hay muy pocos linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos de los ratones con deficiencias génicas en CCL19 y CCL21 o CCR7.

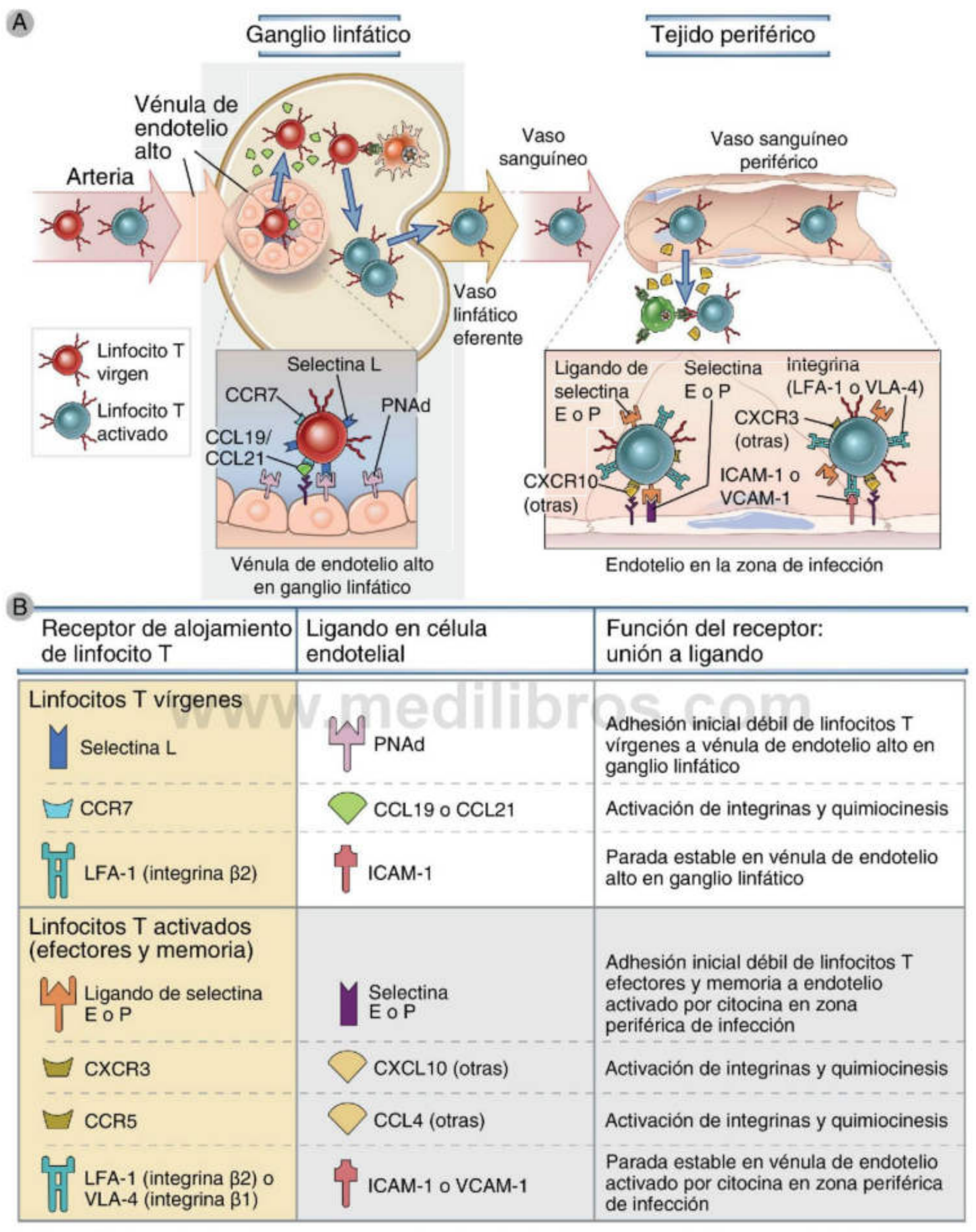
### Salida de linfocitos T de los ganglios linfáticos

***Los linfocitos T vírgenes que se han alojado en los ganglios linfáticos, pero no reconocen al antígeno ni se han activado, vuelven finalmente al torrente sanguíneo.*** Este retorno a la sangre completa un asa de recirculación y da a los linfocitos T vírgenes otra oportunidad de entrar en los tejidos linfáticos secundarios y buscar el antígeno que pueden reconocer. La principal vía de reentrada en la sangre es a través de los linfáticos eferentes, quizás a través de otros ganglios linfáticos en la misma cadena y después a través de los vasos linfáticos hasta el conducto torácico o el conducto linfático derecho, y finalmente a la vena cava superior o la vena subclavia derecha.

***La salida de linfocitos T vírgenes de los ganglios linfáticos depende de una sustancia quimiotáctica lipídica llamada 1-fosfato de esfingosina (S1P), que se une a un receptor transmisor de señales situado en los linfocitos T llamado receptor de 1-fosfato de esfingosina 1 (S1PR1)*** (fig. 3-7). S1P está presenté en concentraciones más altas en la sangre y la linfa comparada con los tejidos. Este gradiente de concentración se mantiene debido a que la enzima que degrada S1P, S1P-liasa, está presente de en la mayor parte de los tejidos, de manera que los lípidos se catabolizan más en los tejidos que en que en la linfa y la sangre. S1PR1 es un receptor acoplado a la proteína G. Las señales generadas por la unión de S1P a S1PR1 en los linfocitos T vírgenes estimulan el movimiento dirigido de los linfocitos a lo largo del gradiente de concentración de la S1P para que salgan del parénquima del ganglio linfático. Los linfocitos T vírgenes circulantes tienen muy poca S1PR1 de superficie, debido a que la concentración sanguínea alta de S1P provoca la interiorización del receptor. Después de que un linfocito T virgen entra en un ganglio linfático, donde las concentraciones de S1P son bajas, el S1PR1 de la superficie vuelve a expresarse durante un período de varias horas. Este tiempo permite al linfocito T virgen interactuar con las células presentadoras de antígenos. Una vez que se expresa el receptor para el S1PR1, el linfocito T abandona el ganglio linfático y se dirige siguiendo el gradiente de concentración de S1P hacia el linfático eferente.



Si un linfocito T virgen es activado por el antígeno en el ganglio linfático, la reexpresión de S1PR1 se suprime durante varios días y, por lo tanto, la capacidad de las células de abandonar el tejido linfático en respuesta a un gradiente de S1P se retrasa. Esta supresión del S1PR1 está controlada en parte por citocinas llamadas interferones del tipo I que se expresan durante las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones, como expondremos en el capítulo 4. La estimulación antigénica y los interferones aumentan juntos la expresión de una proteína de membrana del linfocito T llamada CD69, que se une a S1PR1 y reduce su expresión en la superficie celular. De este modo, los linfocitos T activados se hacen transitoriamente insensibles al gradiente de S1P. Esto permite a los linfocitos T activados por el antígeno permanecer en el órgano linfático y sufrir una expansión clonal y diferenciación en linfocitos T efectores, un proceso que puede llevar varios




| Receptor de alojamiento de linfocito T | Ligando en célula endotelial | Función del receptor: unión a ligando |
|---|---|---|
| **Linfocitos T vírgenes** | | |
| Selectina L | PNAd | Adhesión inicial débil de linfocitos T vírgenes a vénula de endotelio alto en ganglio linfático |
| CCR7 | CCL19 o CCL21 | Activación de integrinas y quimiocinesis |
| LFA-1 (integrina β2) | ICAM-1 | Parada estable en vénula de endotelio alto en ganglio linfático |
| **Linfocitos T activados (efectores y memoria)** | | |
| Ligando de selectina E o P | Selectina E o P | Adhesión inicial débil de linfocitos T efectores y memoria a endotelio activado por citocina en zona periférica de infección |
| CXCR3 | CXCL10 (otras) | Activación de integrinas y quimiocinesis |
| CCR5 | CCL4 (otras) | Activación de integrinas y quimiocinesis |
| LFA-1 (integrina β2) o VLA-4 (integrina β1) | ICAM-1 o VCAM-1 | Parada estable en vénula de endotelio activado por citocina en zona periférica de infección |



**FIGURA 3-6 Moléculas implicadas en la migración de linfocitos T vírgenes y efectores. A.** Los linfocitos T vírgenes se alojan en los ganglios linfáticos debido a la unión de la selectina L a la adresina del ganglio linfático periférico (PNAd) situado en las vénulas de endotelio alto, que están solo en los órganos linfáticos secundarios, y como resultado de la unión de quimiocinas (CCL19 y CCL21) mostradas en la superficie de la vénula de endotelio alto. Los linfocitos T activados, incluidas las células efectoras, se alojan en lugares de infección en tejidos periféricos, y esta migración está mediada por la selectina E y la selectina P, las integrinas y las quimiocinas producidas en los lugares de infección. Otras quimiocinas y receptores para quimiocinas, junto con las mostradas, participan en la migración de linfocitos T efectores y memoria. **B.** Se describen las moléculas de adhesión, las quimiocinas y los receptores para las quimiocinas implicadas en la migración de linfocitos T vírgenes y efectores o memoria.

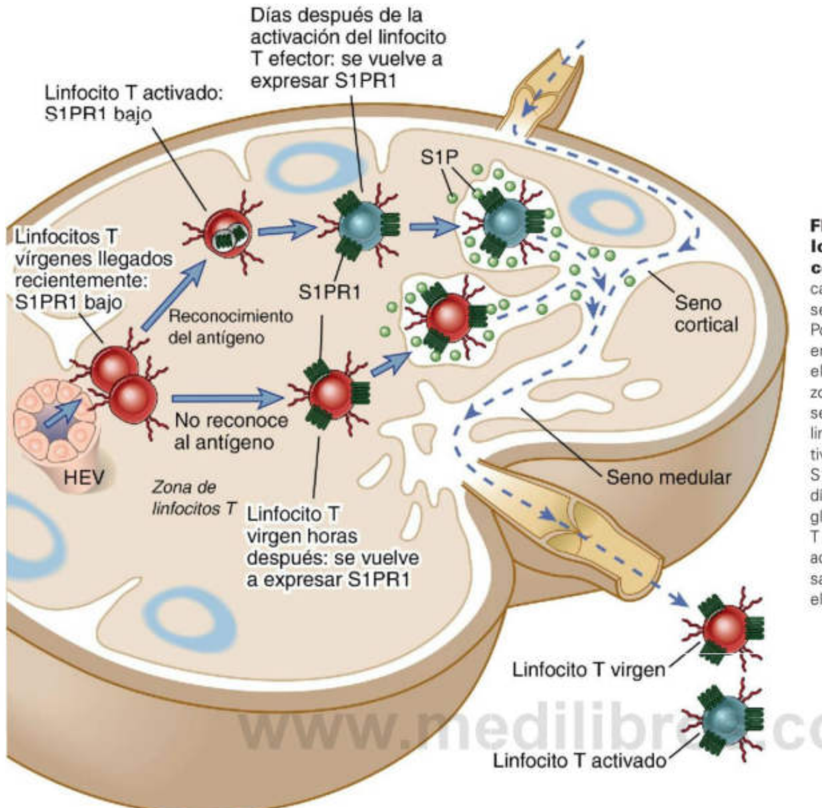



**FIGURA 3-7 Mecanismo de salida de los linfocitos de los órganos linfáticos.** Los linfocitos T vírgenes circulantes tienen cantidades bajas de S1PR1 porque el receptor se interioriza tras unirse a la S1P en la sangre. Por tanto, los linfocitos T vírgenes que acaban de entrar en un ganglio linfático no pueden percibir el gradiente de concentración de S1P entre la zona de linfocitos T del ganglio y la linfa en el seno medular y los linfáticos eferentes, y estos linfocitos T no pueden salir del ganglio. Tras la activación de un linfocito T virgen por su antígeno, S1PR1 no se vuelve a expresar durante varios días y las células activadas tampoco dejan el ganglio. Después de varias horas para los linfocitos T vírgenes o días para los linfocitos T efectores activados y diferenciados, S1PR1 vuelve a expresarse y estas células pueden entonces percibir el gradiente de S1P y salir del ganglio.



días. Cuando la diferenciación en linfocitos efectores es completa, las células pierden el CD69, reexpresan el S1PR1 y por lo tanto se hacen sensibles al gradiente de concentración del S1P, que media la salida de las células del ganglio linfático.

El S1P y el S1PR1 son también necesarios para que el linfocito T virgen maduro salga del timo y para la migración de los linfocitos B secretores de anticuerpos desde los órganos linfáticos secundarios.

Nuestro conocimiento de la función de S1P y S1PR1 en el tráfico del linfocito T se basa en gran parte en estudios de los efectos de un fármaco llamado fingolimod (FTY720), que se une a S1PR1 y provoca su retirada de la superficie celular. El fingolimod bloquea la salida del linfocito T de los órganos linfáticos y actúa así como un fármaco inmunodepresor. Se ha aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central, y hay un gran interés en el uso del fingolimod y otros fármacos con un mecanismo análogo de acción para tratar varias enfermedades autoinmunes y el rechazo del injerto. Pruebas experimentales adicionales que revelan el papel central de S1P en el tráfico del linfocito T virgen proceden de estudios realizados en ratones con la eliminación del gen de S1PR1. En estos ratones, los linfocitos T no abandonan el timo para poblar los órganos linfáticos secundarios. Si se inyectan linfocitos T vírgenes procedentes de ratones con el gen de S1PR1 anulado en la circulación de otros ratones, las células entran en los ganglios linfáticos, pero son incapaces de salir.

## Recirculación de linfocitos T a través de otros tejidos linfáticos

El alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos asociados al intestino, incluidos las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, es, en esencia, similar al alojamiento en otros ganglios linfáticos y se apoya en interacciones de los linfocitos T con las HEV. Como en otros tejidos, estas interacciones están mediadas por selectinas, integrinas y quimiocinas. Una característica particular del alojamiento del linfocito T virgen en los ganglios linfáticos mesentéricos y en las placas de Peyer es la contribución de una molécula de la superfamilia de Ig MadCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 adresina de mucosa), que se expresa en las HEV en estos sitios, pero no en otros. Los linfocitos T vírgenes expresan dos ligandos que se unen a MadCAM-1, la selectina L y la integrina $\alpha_4\beta_7$, y ambas contribuyen al paso de rodadura en el alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos asociados al intestino.

La migración del linfocito T virgen al bazo no está tan bien regulada como el alojamiento en los ganglios linfáticos. El bazo no contiene HEV y parece que los linfocitos T vírgenes llegan a la zona marginal y a los senos de la pulpa roja mediante mecanismos en los que no participan selectinas, integrinas ni quimiocinas. Sin embargo, las quimiocinas que se unen al CCR7 participan en la dirección de los linfocitos T vírgenes hacia la pulpa blanca. Aunque el alojamiento de los linfocitos T

vírgenes en el bazo parece menos regulado que el alojamiento en los ganglios linfáticos, el paso de linfocitos a través del bazo es muy alto, de modo que pasan por él alrededor de la mitad de la población de linfocitos circulantes cada 24 h.

### Migración de linfocitos T efectores a zonas de infección

***Los linfocitos T efectores que se han generado de linfocitos vírgenes por la activación inducida por el antígeno salen de los tejidos linfáticos secundarios a través del drenaje linfático y vuelven a la sangre circulante.*** Muchas de las funciones antimicrobianas protectoras de los linfocitos T efectores deben realizarse en las propias zonas de las infecciones y, por tanto, estas células deben ser capaces de dejar los tejidos linfáticos. Durante la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos efectores, las células sufren un cambio en la expresión de S1PR1, de receptores para quimiocinas y de moléculas de adhesión, que promueve la salida de los ganglios linfáticos. Desde los linfáticos, los linfocitos T efectores drenarán en la sangre, y serán entonces capaces de circular por todo el cuerpo.

***Los linfocitos T efectores circulantes se alojan preferentemente en los lugares de infección en los tejidos periféricos en lugar de en los tejidos linfáticos, debido a un cambio en la expresión de moléculas de adhesión y del receptor para quimiocinas.*** El proceso de alojamiento del linfocito efector en los tejidos infectados se produce en las vénulas poscapilares y está mediado por el mismo tipo de proceso en múltiples pasos dependiente de selectinas, integrinas y quimiocinas descrito para otros leucocitos (v. fig. 3-6). Como con los neutrófilos y los monocitos, los linfocitos T efectores de la circulación, pero no los linfocitos T vírgenes, expresan ligandos para selectinas, integrinas y receptores para quimiocinas, que se unen a los tipos de selectinas, ligandos para integrinas y quimiocinas, respectivamente, que se expresan en el endotelio activado (v. fig. 3-6). Por el contrario, las dos moléculas necesarias para la entrada selectiva de linfocitos T vírgenes en los órganos linfáticos secundarios a través de las HEV (CCR7 y selectina L) están disminuidas en los linfocitos T efectores, y por lo tanto estas células no vuelven a entrar fácilmente en los tejidos linfáticos.



La activación inducida por el antígeno de los linfocitos T efectores en los tejidos inflamados y la presencia continua de quimiocinas mantienen a las integrinas en estas células en estados de alta afinidad, y esto favorece la retención de los linfocitos T efectores en estos lugares. La mayoría de las células efectoras que entran en una zona de infección fallecen finalmente en estos lugares, después de realizar sus funciones efectoras.

***Hay diferentes subgrupos de linfocitos T efectores, cada uno con funciones diferentes, y estos subgrupos tienen patrones de migración distintos, aunque a menudo solapados.*** Los linfocitos T efectores son los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos y los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores. Los linfocitos T cooperadores son los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$, y cada uno expresa diferentes tipos de citocinas y protege contra diferentes tipos de microbios. Las características y las funciones de estos subgrupos se expondrán con detalle en el capítulo 10. Por ahora, es suficiente saber que la migración de cada subgrupo es diferente. Esto se debe a que la serie de receptores para quimiocinas y de moléculas de adhesión expresada por cada subgrupo difiere de un modo que da lugar al reclutamiento preferente de cada subgrupo en zonas inflamatorias provocadas por diferentes tipos de infecciones.

***Algunas células efectoras tienen tendencia a migrar a tipos de tejidos particulares.*** Esta capacidad de migración selectiva se adquiere durante la diferenciación de los linfocitos T efectores a partir de los precursores vírgenes en los tejidos linfáticos secundarios. Al capacitar a diferentes grupos de linfocitos T efectores a migrar a diferentes lugares, el sistema inmunitario adaptativo dirige células con funciones efectoras especializadas a las localizaciones donde son más adecuadas para enfrentarse a tipos particulares de infecciones. Los ejemplos más claros de poblaciones de linfocitos T efectores que se alojan específicamente en diferentes tejidos son los linfocitos T que se alojan en la piel y los que se alojan en el intestino, cuyos patrones de migración reflejan la expresión de diferentes moléculas de adhesión y receptores de quimiocina. Es notable que estos diferentes fenotipos migratorios de linfocitos T efectores que se alojan en la piel o en el intestino pueden inducirlos diferentes señales enviadas a los linfocitos T vírgenes en el momento de la presentación del antígeno por las células dendríticas en los ganglios linfáticos subcutáneos o en el tejido linfático asociado al intestino, respectivamente. Expondremos con más detalle el alojamiento específico de tejidos del linfocito en el capítulo 14.

### Migración de linfocitos T memoria

***Los linfocitos T memoria son heterogéneos en sus patrones de expresión de moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas y en su tendencia a migrar a diferentes tejidos.*** Dado que las formas de identificar a los linfocitos T memoria son todavía imperfectas (v. capítulos 2 y 9), la distinción entre linfocitos T efectores y memoria en estudios experimentales y en seres humanos es a menudo imprecisa. En un principio se identificaron dos subgrupos de linfocitos T memoria, en concreto, los linfocitos T memoria centrales y los linfocitos T memoria efectores, en función de diferencias en la expresión de CCR7 y selectina L. Los linfocitos T memoria centrales se definieron como linfocitos T sanguíneos $CD45RO^+$ humanos que expresan cantidades altas de CCR7 y selectina L; los linfocitos T efectores memoria se definieron como linfocitos T sanguíneos $CD45RO^+$ que expresan cantidades bajas de CCR7 y selectina L, pero expresan otros receptores para quimiocinas que se unen a quimiocinas inflamatorias. Estos fenotipos indican que los linfocitos T memoria centrales se alojan en los órganos linfáticos secundarios, mientras que los linfocitos T efectores memoria lo hacen en los tejidos periféricos. Aunque también pueden detectarse poblaciones de linfocitos T memoria central y efectora en los ratones, los estudios experimentales han señalado que la expresión de CCR7 no es un marcador definitivo que distinga las subpoblaciones de linfocitos T memoria. No obstante, está claro que algunos linfocitos T memoria permanecen en los órganos linfáticos secundarios o tienden a alojarse en ellos, mientras que otros migran a los tejidos periféricos, especialmente a los tejidos mucosos. En general, los linfocitos T efectores memoria que se alojan en tejidos periféricos responden al estímulo antigénico produciendo con rapidez citocinas efectoras, mientras que los linfocitos memoria alojados en el tejido linfático tienden a proliferar más (lo que proporciona una reserva de células para las respuestas de recuerdo).

## MIGRACIÓN DE LINFOCITOS B

***Los linfocitos B vírgenes usan los mismos mecanismos básicos que los linfocitos T vírgenes para alojarse en los tejidos linfáticos secundarios de todo el cuerpo, lo que potencia la probabilidad de que respondan a antígenos microbianos en diferentes lugares.*** Los linfocitos B inmaduros abandonan la

médula ósea a través de la sangre y entran en la pulpa roja del bazo, migran a la periferia de la pulpa blanca. A medida que maduran, los linfocitos B expresan el receptor para quimiocinas CXCR5, que promueve su movimiento hacia la pulpa blanca en respuesta a la quimiocina llamada CXCL13. Una vez que se ha completado la maduración dentro de la pulpa blanca, los linfocitos B foliculares vírgenes vuelven a entrar en la circulación y se alojan en los ganglios linfáticos de los tejidos linfáticos mucosos. En el alojamiento de los linfocitos B vírgenes sanguíneos en los ganglios linfáticos participan interacciones de rodadura sobre las HEV, la activación de integrinas por quimiocinas y la detención estable, como se describió para los linfocitos T vírgenes. Este proceso exige los receptores para quimiocinas CXCR4 y CCR7 en los linfocitos B vírgenes y sus ligandos respectivos CXCL12 y CCL19/CCL21. Una vez que los linfocitos B vírgenes entran en el estroma de los órganos linfáticos secundarios, migran a los folículos, el lugar donde pueden encontrarse con el antígeno y activarse. Esta migración de los linfocitos B vírgenes hacia los folículos está mediada por CXCL13, que es producida en los folículos por células estromales no hematopoyéticas llamadas células dendríticas foliculares, y que se une al receptor CXCR5 situado en los linfocitos B vírgenes. CXCL13 se muestra en los conductos de células reticulares fibroblásticas en la zona de linfocitos T y en los conductos de células dendríticas foliculares de los folículos, que en ambos casos sirven para guiar el movimiento direccional de los linfocitos B. En el alojamiento de los linfocitos B vírgenes en las placas de Peyer participan CXCR5 y la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se une a MadCAM-1. Durante el curso de las respuestas de linfocitos B a los antígenos proteínicos, los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores deben interactuar directamente, y esto es posible mediante movimientos muy bien regulados de los dos tipos celulares dentro de los órganos linfáticos secundarios. Estos acontecimientos migratorios locales y las quimiocinas que las orquestan se expondrán con detalle en el capítulo 12.

***La salida de los linfocitos B de los órganos linfáticos secundarios depende de S1P.*** Esto se ha observado en las células plasmáticas diferenciadas secretoras de anticuerpos de los ganglios linfáticos y del bazo, que abandonan estos órganos linfáticos secundarios en los que se generaron a partir de linfocitos B vírgenes activados por el antígeno y se alojan en la médula ósea o los tejidos. Los linfocitos B foliculares del bazo migran a la zona marginal y después son transportados por medio del líquido a través de la pulpa roja y hacia la circulación. Los linfocitos B foliculares que carecen de S1PR1 tienen una menor capacidad para abandonar el bazo. Es probable que los linfocitos B foliculares vírgenes que hayan entrado en los tejidos linfáticos secundarios pero no se hayan activado por el antígeno vuelvan a entrar en la circulación, como hacen los linfocitos T vírgenes, pero no está claro cómo se controla este proceso. Los linfocitos B de la zona marginal esplénica viajan entre la zona marginal y los folículos, pero en los roedores no salen a la circulación. En los seres humanos, estas células circulan y también se encuentran rodeando los folículos en los ganglios linfáticos.

***Subgrupos de linfocitos B comprometidos en la producción de tipos particulares de anticuerpos migran desde los órganos linfáticos secundarios a tejidos específicos.*** Como describiremos en capítulos posteriores, diferentes poblaciones de linfocitos B activados pueden secretar diferentes tipos de anticuerpos, llamados isotipos, cada uno con un grupo característico de funciones efectoras. Muchas células plasmáticas productoras de anticuerpos migran a la médula ósea, donde secretan anticuerpos durante períodos largos. La mayoría de las células plasmáticas alojadas en la médula ósea producen anticuerpos IgG, que se distribuyen por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo. Los linfocitos B dentro de los tejidos linfáticos asociados a mucosas suelen comprometerse en la expresión del isotipo IgA de anticuerpo, y estas células comprometidas pueden alojarse específicamente en los tejidos mucosos recubiertos de epitelio. Este patrón de alojamiento, combinado con la diferenciación local dentro de la mucosa de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA, sirve para optimizar las respuestas de IgA a las infecciones mucosas, así como para asegurar la protección basal mediante IgA en las barreras mucosas. Como expondremos con más detalle en el capítulo 14, la IgA se secreta de forma eficiente en la luz de los tejidos recubiertos de epitelio mucoso, como el intestino y el aparato respiratorio.

Los mecanismos por los que diferentes poblaciones de linfocitos B migran a diferentes tejidos son similares a los mecanismos descritos para la migración específica de tejido de los linfocitos T efectores, lo que no es sorprendente, y depende de la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas en cada subgrupo de linfocitos B. Por ejemplo, las células plasmáticas secretoras de IgG alojadas en la médula ósea expresan VLA-4 y CXCR4, que se unen, respectivamente, a VCAM-1 y CXCL12 expresados en las células endoteliales sinusoidales de la médula ósea. Por el contrario, las células plasmáticas secretoras de IgA que se alojan en las mucosas expresan $\alpha_4\beta_7$, CCR9 y CCR10, que se unen, respectivamente, a MadCAM-1, CCL25 y CCL28, expresados o mostrados en las células endoteliales mucosas. Los linfocitos B secretores de IgG también se reclutan en las zonas de inflamación crónica en varios tejidos, y este patrón de alojamiento puede atribuirse a la unión de CXCR3 y VLA-4 en estos linfocitos B a VCAM-1, CXCL9 y CXCL10, que se encuentran a menudo en la superficie endotelial en las zonas de inflamación crónica.

## RESUMEN

- La migración del leucocito desde la sangre a los tejidos se produce a través de las vénulas poscapilares y depende de moléculas de adhesión expresadas en los leucocitos y las células endoteliales vasculares, así como de quimiocinas.
- Las selectinas son moléculas de adhesión ligadoras de glúcidos que median la interacción de afinidad baja de los leucocitos con las células endoteliales, primer paso en la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. La selectina E y selectina P se expresan en las células endoteliales activadas por citocinas y se unen a ligandos de selectinas situados en los leucocitos, y la selectina L se expresa en los leucocitos y se une a ligandos situados en las células endoteliales.
- Las integrinas son una gran familia de moléculas de adhesión, algunas de las cuales median la adhesión fuerte de los leucocitos al endotelio activado, un paso fundamental en la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. Las integrinas importantes del leucocito son LFA-1 y VLA-4, que se unen a ICAM-1 y VCAM-1, respectivamente, en las células endoteliales. Las quimiocinas y otras señales en los sitios de infección

aumentan la afinidad de las integrinas de los leucocitos, y varias citocinas (TNF, IL-1) aumentan la expresión de ligandos de integrina en el endotelio.

- La migración del leucocito desde la sangre a los tejidos implica una serie de pasos secuenciales de interacciones con las células endoteliales, que comienza con la unión de baja afinidad del leucocito a la superficie endotelial y su rodadura a lo largo de ella (mediada por selectinas y ligandos de selectinas). A continuación, los leucocitos se unen firmemente al endotelio, a través de interacciones de integrinas del leucocito con ligandos de la superfamilia de Ig situados en el endotelio.
- La recirculación del linfocito es el proceso por el cual los linfocitos vírgenes migran continuamente desde la sangre a los órganos linfáticos secundarios a través de HEV, de nuevo a la sangre a través de linfáticos y a los órganos linfáticos secundarios. Este proceso maximiza la probabilidad de que un linfocito T virgen se encuentre con el antígeno que reconoce y es fundamental para el inicio de las respuestas inmunitarias.
- Los linfocitos B y T vírgenes migran preferentemente a los ganglios linfáticos; este proceso está mediado por la unión de la selectina L que hay en los linfocitos a la adresina del ganglio linfático periférico situada en las HEV de los ganglios linfáticos y por la unión del receptor CCR7 situado en los linfocitos a las quimiocinas CCL19 y CCL21, que producen los ganglios linfáticos.
- Los linfocitos efectores y memoria que se generan por el estímulo con el antígeno de los linfocitos vírgenes salen del ganglio linfático por un proceso que depende del receptor del 1-fosfato de esfingosina situado en los linfocitos y un gradiente de 1-fosfato de esfingosina. Los linfocitos T efectores tienen menor expresión de selectina L y CCR7, pero mayor de integrinas y ligandos de selectina E y selectina P, y estas moléculas median la unión al endotelio en la zonas periféricas de inflamación. Los linfocitos efectores y memoria también expresan receptores para quimiocinas que se producen en los tejidos periféricos infectados.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Moléculas de adhesión

Hogg N, Patzak I, Willenbrock F: The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function, *Nature Reviews Immunology* 11:416-426, 2011.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nature Reviews Immunology* 13:159-175, 2013.

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated, *Nature Reviews Immunology* 7:678-689, 2007.

Muller WA: Mechanisms of leukocyte transendothelial migration, *Annual Review of Pathology* 6:323-344, 2011.

### Quimiocinas

Griffith JW, Sokol CL, Luster AD: Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity, *Annual Review of Immunology* 32:659-702, 2014.

Sallusto F, Baggiolini M: Chemokines and leukocyte traffic, *Nature Immunology* 9:949-952, 2008.

Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited, *Immunity* 36:705-716, 2012.

### Migración del linfocito a través de los tejidos linfáticos

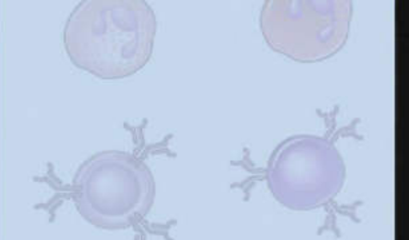
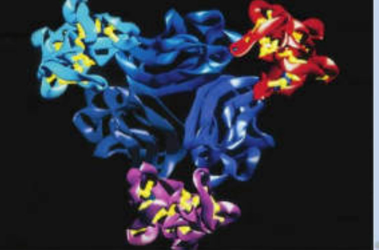
Bajénoff M, Egen JG, Qi H, Huang AY, Castellino F, Germain RN: Highways, byways and breadcrumbs: directing lymphocyte traffic in the lymph node, *Trends in Immunology* 28:346-352, 2007.

Cyster JG, Schwab SR: Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs, *Annual Review of Immunology* 30:69-94, 2012.

Masopust D, Schenkel JM: The integration of T cell migration, differentiation and function, *Nature Reviews Immunology* 13:309-320, 2013.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking, *Nature Immunology* 9:981-987, 2008.

Weninger W, Biro M, Jain R: Leukocyte migration in the interstitial space of non-lymphoid organs, *Nature Reviews Immunology* 14, 2014, in press.


CAPÍTULO

# 4

# Inmunidad innata



## GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD INNATA

El sistema inmunitario innato, que se presentó brevemente en el capítulo 1, consta de muchos tipos de células y moléculas solubles en los tejidos y la sangre que impiden constantemente la invasión de microbios y las infecciones. Si los microbios establecen una posición firme, las respuestas inmunitarias innatas proporcionan una defensa temprana, antes de que puedan desarrollarse las respuestas inmunitarias adaptativas (v. fig. 1-1). En este capítulo describiremos con mayor detalle los componentes, especificidad y mecanismos antimicrobianos del sistema inmunitario innato. Aunque el objetivo de gran parte de este libro es la función de la respuesta inmunitaria adaptativa en la defensa del anfitrión y la enfermedad, expondremos con detalle la repercusión del sistema inmunitario innato sobre las respuestas inmunitarias adaptativas y cómo el sistema inmunitario innato contribuye a la protección frente a las infecciones.



### Funciones y reacciones de las respuestas inmunitarias innatas

La inmunidad innata desempeña tres funciones esenciales que nos protegen frente a los microbios y la lesión tisular.

- ***La inmunidad innata es la primera respuesta a los microbios, que impide, controla o elimina la infección del anfitrión frente a muchos microorganismos patógenos.*** La importancia de la inmunidad innata en la defensa del anfitrión se ilustra en las observaciones clínicas y los estudios experimentales que muestran que las deficiencias, la inhibición o la eliminación de varios mecanismos de la inmunidad innata aumentan mucho la propensión a las infecciones, incluso cuando el sistema inmunitario adaptativo está intacto y funcional. Muchos microbios patógenos han desarrollado estrategias para resistirse a la inmunidad innata y estas estrategias son cruciales para la virulencia de los microbios. Las respuestas inmunitarias innatas frente a tales microbios pueden mantener controlada la infección hasta que se activen respuestas inmunitarias adaptativas más especializadas. Las respuestas inmunitarias adaptativas, que son a menudo más potentes y especializadas, son capaces de eliminar a los microbios que resisten los mecanismos de defensa de la inmunidad innata.
- ***Los mecanismos inmunitarios innatos eliminan las células dañadas e inician el proceso de reparación tisular.*** Estos mecanismos reconocen y responden a las moléculas del anfitrión que las células estresadas, dañadas y muertas producen, liberan o acumulan. La lesión que desencadena

estas respuestas innatas puede darse en el contexto de la infección y del daño estéril de la célula y del tejido sin ninguna infección.

- ***La inmunidad innata estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en la naturaleza de las respuestas adaptativas para hacerlas eficaces de forma óptima frente a diferentes tipos de microbios.*** De este modo, la inmunidad innata no solo realiza funciones defensivas al principio de la infección sino que también proporciona señales de peligro que alertan al sistema inmunitario adaptativo para que responda. Además, diferentes componentes de la respuesta inmunitaria innata reaccionan a menudo de distintas formas a diferentes microbios (p. ej., bacterias frente a virus) y así influyen en el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que se desarrolla. Volveremos a esta idea al final del capítulo.

***Los dos principales tipos de respuestas del sistema inmunitario innato que protegen frente a los microbios son la inflamación y la defensa antivírica.*** La inflamación es el proceso por el que los leucocitos circulantes y las proteínas del plasma se llevan a los lugares de infección en los tejidos y son activados para que destruyan y eliminen las causas. La inflamación es también la principal reacción a las células dañadas o muertas y a la acumulación de sustancias anómalas en las células y los tejidos. La defensa antivírica consiste en cambios en las células que impiden la replicación de los virus y aumentan su sensibilidad al efecto lítico de los linfocitos, con lo que se eliminan los reservorios de la infección vírica.

Además de activar la inflamación y la respuesta antivírica a las infecciones, el sistema inmunitario innato comprende defensas físicas y químicas en las barreras epiteliales, como la piel y el recubrimiento de los tubos digestivo y respiratorio, que funcionan en todo momento bloqueando la entrada de los microbios. Además, el sistema inmunitario innato comprende varias células circulantes, como los neutrófilos, y proteínas, como el complemento, que pueden ayudar a eliminar a los microbios de la sangre.

## Comparación de las características de las inmunidades innata y adaptativa

Con el fin de comprender cómo las inmunidades innata y adaptativa se complementan entre sí para proteger contra los microorganismos patógenos, es instructivo destacar sus importantes diferencias.

- Las respuestas inmunitarias innatas frente a un microbio son inmediatas y no requieren una exposición previa al microbio. En otras palabras, las células efectoras y moléculas inmunitarias innata son completamente funcionales incluso antes de la infección o se activan con rapidez por los microbios para impedir, controlar o eliminar las infecciones. Por el contrario, las respuestas inmunitarias adaptativas eficaces frente a un microbio recién introducido se desarrollan en varios días en forma de clones de linfocitos que se expanden y diferencian en células efectoras funcionales.
- No se produce ningún cambio apreciable en la calidad ni en la magnitud de la respuesta inmunitaria innata frente a un microbio tras una exposición repetida, es decir, que hay poca o ninguna memoria. Por el contrario, la exposición repetida a un microbio potencia la rapidez, la magnitud y la eficacia de las respuestas inmunitarias adaptativas.
- La respuesta inmunitaria innata se activa por el reconocimiento de un grupo relativamente limitado de estructuras moleculares que son productos de los microbios, o se expresan en las células del anfitrión lesionadas o muertas. Se calcula que el sistema inmunitario innato reconoce solo unos 1,000 productos de microbios y células dañadas. Por el contrario, el sistema inmunitario adaptativo podría reconocer millones de diferentes estructuras moleculares de los microbios y también puede reconocer antígenos no microbianos ambientales, así como antígenos propios presentes normalmente en los tejidos sanos. Los diversos tipos de receptores que son responsables de las diferentes especificidades de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo se describirán más adelante en este capítulo y en posteriores capítulos.

## Evolución de la inmunidad innata

La inmunidad innata, la primera línea de defensa frente a las infecciones, es desde el punto de vista filogenético la parte más antigua del sistema inmunitario. Evolucionó junto con los microbios para proteger a todos los organismos multicelulares de las infecciones. Algunos componentes del sistema inmunitario innato del mamífero son muy parecidos a los componentes de las plantas y los insectos, lo que hace pensar que aparecieron hace mucho tiempo en la evolución en ancestros comunes. Por ejemplo, péptidos que son tóxicos para las bacterias y los hongos, llamados defensinas, se encuentran en plantas y mamíferos, y tienen en esencia la misma estructura terciaria en ambas formas de vida. Una familia de receptores que expondremos con detalle más adelante en este capítulo, llamada receptores del tipo *toll*, reconocen los microbios patógenos y activan mecanismos de defensa antimicrobianos. Los receptores del tipo *toll* se encuentran en todas las formas de vida en el árbol de la evolución desde los insectos hasta los mamíferos. La vía principal de transducción de señales que los receptores del tipo *toll* emplean para activar las células, llamada vía del NF-κB en los mamíferos, también se ha conservado bastante a lo largo de la evolución. De hecho, la mayoría de los mecanismos de la defensa inmunitaria innata que expondremos en este capítulo aparecieron muy pronto en la evolución, cuando evolucionaron los primeros organismos multicelulares, hace unos 750 millones de años. Un sistema inmunitario adaptativo, por el contrario, solo es claramente reconocible en los vertebrados que aparecieron hace unos 350 a 500 millones de años.

Comenzaremos nuestra exposición de la inmunidad innata describiendo cómo reconoce el sistema inmunitario innato los microbios y las células del anfitrión dañadas. Después, pasaremos a los componentes individuales de la inmunidad innata y sus funciones en la defensa del anfitrión.

# RECONOCIMIENTO POR EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO DE LOS MICROBIOS Y DE LO PROPIO DAÑADO

Las especificidades del reconocimiento inmunitario innato han evolucionado para combatir los microbios, y son diferentes de las especificidades del sistema inmunitario adaptativo en varios aspectos (tabla 4-1).

El ***sistema inmunitario innato reconoce estructuras moleculares que son producidas por los microorganismos patógenos.*** Las sustancias microbianas que estimulan la inmunidad innata son con frecuencia compartidas por distintas clases de microbios y se llaman **patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos** (**PAMP,** del inglés

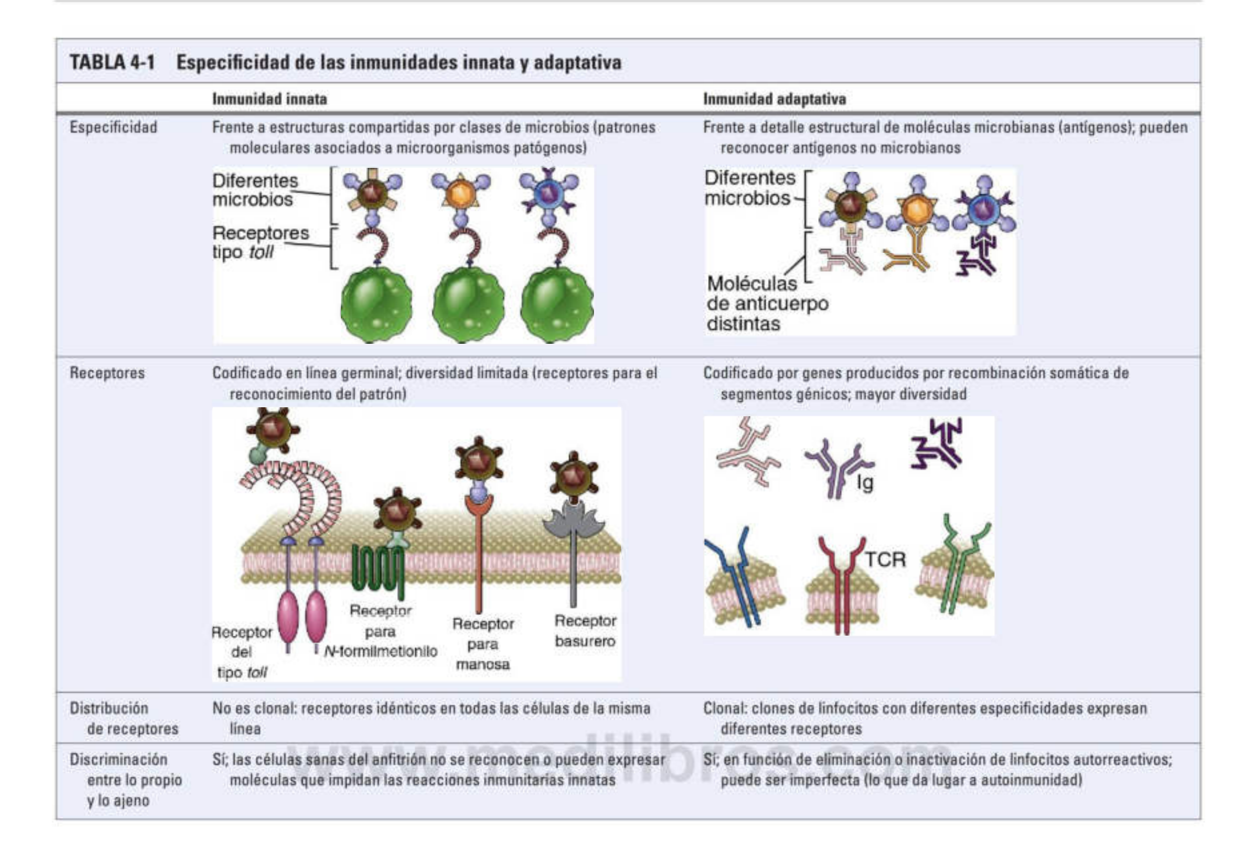



**TABLA 4-1 Especificidad de las inmunidades innata y adaptativa**

| | Inmunidad innata | Inmunidad adaptativa |
|---|---|---|
| Especificidad | Frente a estructuras compartidas por clases de microbios (patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos) | Frente a detalle estructural de moléculas microbianas (antígenos); pueden reconocer antígenos no microbianos |
| Receptores | Codificado en línea germinal; diversidad limitada (receptores para el reconocimiento del patrón) | Codificado por genes producidos por recombinación somática de segmentos génicos; mayor diversidad |
| Distribución de receptores | No es clonal: receptores idénticos en todas las células de la misma línea | Clonal: clones de linfocitos con diferentes especificidades expresan diferentes receptores |
| Discriminación entre lo propio y lo ajeno | Sí; las células sanas del anfitrión no se reconocen o pueden expresar moléculas que impidan las reacciones inmunitarias innatas | Sí; en función de eliminación o inactivación de linfocitos autorreactivos; puede ser imperfecta (lo que da lugar a autoinmunidad) |



*pathogen-associated molecular patterns*). Diferentes tipos de microbios (p. ej., virus, bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, hongos) expresan diferentes PAMP. Estas estructuras son los ácidos nucleicos que son exclusivos de los microbios, como el ARN bicatenario que se encuentra en los virus que se están replicando y las secuencias de ADN CpG no metiladas que se encuentran en las bacterias; las características de las proteínas que se encuentran en los microbios, como la iniciación por *N*-formilmetionina, que es típica de las proteínas bacterianas; y lípidos y glúcidos complejos que sintetizan los microbios, pero no las células de los mamíferos, como el lipopolisacárido (LPS) en las bacterias gramnegativas, el ácido lipoteicoico en las bacterias grampositivas y los oligosacáridos con manosas terminales que se encuentran en los microbios, pero no en las glucoproteínas de los mamíferos (tabla 4-2). Mientras que el sistema inmunitario innato ha evolucionado para reconocer solo un número limitado de moléculas que son únicas de los microbios, el sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer muchas más sustancias extrañas diversas sean o no productos de microbios.

***El sistema inmunitario innato reconoce productos microbianos que son a menudo esenciales para la supervivencia de los microbios.*** Esta característica del reconocimiento inmunitario innato es importante, porque asegura que los microbios no puedan deshacerse de las dianas de la inmunidad innata con el fin de intentar evitar ser reconocidos por el anfitrión. Un ejemplo de una diana de la inmunidad innata que es esencial para los microbios es el ARN vírico bicatenario, que es un

**TABLA 4-2 Ejemplos de PAMP y DAMP**

| Patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos | | Tipo de microbio |
|---|---|---|
| Ácidos nucleicos | ARNmc | Virus |
| | ARNbc | Virus |
| | CpG | Virus, bacterias |
| Proteínas | Pilina | Bacterias |
| | Flagelina | Bacterias |
| Lípidos de la pared celular | LPS | Bacterias gramnegativas |
| | Ácido lipoteicoico | Bacterias grampositivas |
| Glúcidos | Manano | Hongos, bacterias |
| | Glucanos | Hongos |
| **Patrones moleculares asociados a lesión** | | |
| Proteínas inducidas por estrés | HSP | |
| Cristales | Urato monosódico | |
| Proteínas nucleares | HMGB1 | |

*ARNbc,* ARN bicatenario; *ARNmc,* ARN monocatenario; *CpG,* dinucleótido de citosina-guanina; *HMGB1,* caja del grupo de movilidad alta 1; *HSP,* proteínas del choque térmico; *LPS,* lipopolisacárido.

intermediario esencial en el ciclo vital de muchos virus. De forma análoga, el LPS y el ácido lipoteicoico son componentes estructurales de las paredes bacterianas que los receptores inmunitarios innatos reconocen; ambos son necesarios para la supervivencia de las bacterias. Por el contrario, como veremos en el capítulo 16, los microbios pueden mutar o perder muchos de los antígenos que el sistema inmunitario adaptativo reconoce, lo que posibilita que los microbios evadan las defensas del anfitrión sin afectar a su propia supervivencia.

***El sistema inmunitario innato también reconoce moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas o que se están muriendo.*** Estas sustancias se llaman **patrones moleculares asociados a la lesión** (**DAMP,** del inglés *damage associated molecular patterns*) (v. tabla 4-2). Los DAMP pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión estéril de las células causada por alguna otra razón, como toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o reducción del riego sanguíneo. Las células que mueren por apoptosis no suelen liberar DAMP. En algunos casos, se estimula a las células sanas del sistema inmunitario para que produzcan y liberen algunos DAMP, a veces llamados alarminas, que aumentan la respuesta inmunitaria innata a las infecciones.

***El sistema inmunitario innato usa varios tipos de receptores celulares, presentes en diferentes localizaciones en las células, y moléculas solubles en la sangre y las secreciones mucosas, que reconocen PAMP y DAMP*** (tabla 4-3). Las moléculas de reconocimiento celulares del sistema inmunitario innato las expresan los fagocitos (macrófagos primarios y neutrófilos), las células dendríticas, las células epiteliales que componen la interfaz de barrera entre el cuerpo y el ambiente externo, y muchos otros tipos de células que ocupan los tejidos y los órganos. Estos receptores celulares de microorganismos patógenos y de moléculas asociadas a la lesión se llaman a menudo **receptores para el reconocimiento del patrón.** Se expresan en la superficie, en las vesículas fagocíticas y en el citosol de varios tipos de células, todas las cuales son localizaciones donde puede haber microbios (fig. 4-1). Cuando estos receptores de reconocimiento del patrón celulares se unen a PAMP y DAMP, activan la transducción de señales que promueven las funciones antimicrobiana y proinflamatoria de las células en las que se expresan. Además, hay muchas proteínas en la sangre y los líquidos extracelulares que reconocen PAMP (v. tabla 4-3). Estas moléculas solubles facilitan la eliminación de los microbios de la sangre y de los líquidos extracelulares, lo que aumenta su captación por los fagocitos o activa los mecanismos extracelulares microbicidas.

***Los receptores del sistema inmunitario innato están codificados por genes heredados (en línea germinal), mientras que los genes que codifican los receptores de la inmunidad adaptativa se generan mediante la recombinación somática de segmentos génicos en los precursores de los linfocitos maduros.*** Debido a ello, la diversidad de los receptores del sistema inmunitario innato y la amplitud de sus especificidades son pequeñas comparadas con las de los linfocitos B y T del sistema inmunitario adaptativo. Además, mientras que el sistema inmunitario adaptativo puede distinguir entre antígenos de diferentes microbios de la misma clase, e incluso diferentes antígenos de un microbio, la inmunidad innata puede distinguir solo clases de microbios o solo células dañadas de células sanas, pero ninguna especie en particular de microbios ni tipos celulares.

***El sistema inmunitario innato no reacciona contra células y tejidos normales y sanos.*** Esta característica es, por supuesto, esencial para la salud del organismo. La falta de reconocimiento de lo propio sano se debe a tres mecanismos principales: las células normales no producen ligandos para los receptores inmunitarios innatos, estos receptores se localizan en compartimentos celulares donde no se encuentran con moléculas del anfitrión que puedan reconocer y las proteínas reguladoras expresadas por las células normales impiden la activación de varios componentes de la inmunidad innata. Expondremos ejemplos de tal regulación más adelante en este capítulo.

Con esta introducción, podemos proceder a exponer la gran variedad de moléculas que hay en el cuerpo capaces de reconocer PAMP y DAMP, centrándonos en su especificidad, localización y funciones. Empezaremos con las moléculas celulares expresadas en las membranas o en el citosol de las células. El reconocimiento soluble y las moléculas efectoras de la inmunidad innata, que se encuentran en la sangre y los líquidos extracelulares, se describirán después.

## RECEPTORES CELULARES PARA EL RECONOCIMIENTO DEL PATRÓN DE LA INMUNIDAD INNATA

La mayoría de los tipos celulares expresan receptores para el reconocimiento del patrón y, por tanto, son capaces de participar en las respuestas inmunitarias innatas. Los fagocitos, incluidos los neutrófilos y los macrófagos, y las células dendríticas expresan la mayor variedad y cantidad de estos receptores. Esto coincide con el papel fundamental de los fagocitos en la detección de los microbios y las células dañadas y en su ingestión para su destrucción, y con el papel de las células dendríticas en la reacción contra los microbios en formas que desencadenen la inflamación y la posterior inmunidad adaptativa. Los receptores para el reconocimiento del patrón están ligados a vías intracelulares de transducción de señales que activan varias respuestas celulares, como la producción de moléculas que promueven la inflamación y destruyen los microbios.

Organizaremos nuestra exposición alrededor de varias clases diferentes de receptores celulares para el reconocimiento del patrón, que difieren en su estructura y especificidad frente a varios tipos de microbios.

### Receptores del tipo *toll*

***Los receptores del tipo* toll *(TLR, del inglés* toll-like receptors*) son una familia conservada a lo largo de la evolución de receptores de reconocimiento del patrón expresados en muchos tipos de células que reconocen productos de una amplia variedad de microbios, así como moléculas expresadas o liberadas por células estresadas y que se están muriendo.*** *Toll* se identificó originalmente como un gen de Drosophila implicado en el establecimiento del eje dorsoventral durante la embriogenia de la mosca de la fruta, pero después se descubrió que la proteína Toll también mediaba las respuestas antimicrobianas en estos organismos. Además se vio que el dominio citoplásmico de Toll era similar a la región citoplásmica del receptor para la citocina inmunitaria innata interleucina 1 (IL-1). Estos descubrimientos llevaron a la identificación de homólogos a Toll en los mamíferos, que se denominaron *receptores del tipo toll*. Hay nueve TLR funcionales diferentes en los seres humanos, llamados TLR1 a TLR9 (fig. 4-2).

Los TLR son glucoproteínas integrales de membrana del tipo I que contienen repeticiones ricas en leucina flanqueadas por estructuras características ricas en cisteína en sus regiones

**TABLA 4-3 Moléculas de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato**

| Receptores celulares para el reconocimiento del patrón | Localización | Ejemplos específicos | Ligandos para PAMP o DAMP |
|---|---|---|---|
| **Asociados a células** | | | |
| Receptores del tipo *toll* (TLR) | Membrana plasmática y membranas endosómicas de células dendríticas, fagocitos, células endoteliales de linfocitos B y otros muchos tipos celulares | TLR 1-9 | Varias moléculas microbianas, como el LPS bacteriano y los peptidoglucanos, ácidos nucleicos víricos |
| Receptores del tipo NOD (NLR) | Citosol de fagocitos, células epiteliales y otras células | NOD1/2 | Peptidoglucanos de pared celular bacteriana |
| | | Familia NLRP (inflamasomas) | Cristales intracelulares (urato, sílice); cambios en el ATP citosólico y las concentraciones iónicas; daño lisosómico |
| Receptores del tipo RIG (RLR) | Citosol de fagocitos y otras células | RIG-1, MDA-5 | ARN vírico |
| Detectores de ADN citosólico (CDS) | Citosol en muchos tipos de células | AIM2; CDS asociados a STING | ADN vírico y bacteriano |
| Receptores similares a la lectina del tipo C (CLR) | Membranas plasmáticas de fagocitos | Receptor para manosa | Glúcidos de superficie microbiana con manosa y fructosa terminales |
| | | Dectina | Glucanos presentes en paredes celulares de hongos |
| Receptores basurero | Membranas plasmáticas de fagocitos | CD36 | Diacilglicéridos microbianos |
| Receptores para *N*-formilo met-leu-fe | Membranas plasmáticas de fagocitos | FPR y FPRL1 | Péptidos que contienen *N*-formilmetionilo |
| **Solubles** | | | |
| Pentraxinas | Plasma | Proteína C reactiva | Fosforilcolina y fosfatidiletanolamina microbianas |
| Colectinas | Plasma | Lectina ligadora de manosa | Glúcidos con manosa y fructosa terminales |
| | Alvéolos | Proteínas del surfactante SP-A y SP-D | Varias estructuras microbianas |
| Ficolinas | Plasma | Ficolina | *N*-acetilglucosamina y ácido lipoteicoico de las paredes celulares de las bacterias grampositivas |
| Complemento | Plasma | C3 | Superficies microbianas |

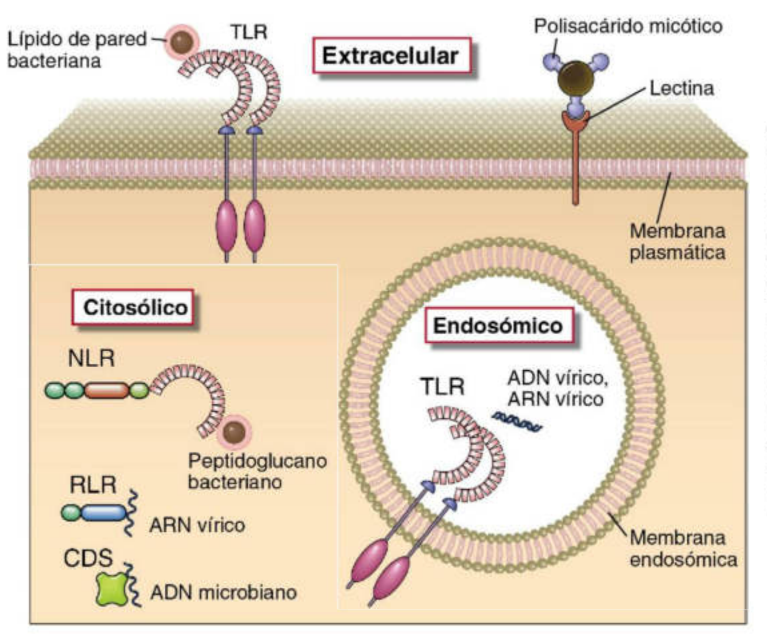



**FIGURA 4-1 Localizaciones celulares de los receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato.** Algunas moléculas de reconocimiento del patrón, incluidos miembros de la familia TLR (v. fig. 4-2) y receptores lectina, se expresan en la superficie celular, donde pueden unirse a patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos extracelulares. Otros TLR se expresan en las membranas endosómicas y reconocen ácidos nucleicos de los microbios que han sido fagocitados por las células. Las células también contienen detectores citosólicos de la infección microbiana, incluidos receptores de la familia del tipo NOD (NLR), receptores del tipo RIG (RLR) y detectores del ADN citosólicos (CDS). Solo se muestran ejemplos seleccionados de PAMP microbianos reconocidos por estos receptores. En la figura 4-4 se muestran los receptores citosólicos que reconocen productos de células dañadas (DAMP), así como algunos microbios.

extracelulares, que participan en la unión al ligando, y un dominio de homología a Toll/receptor para la IL-1 (TIR) en sus colas citoplásmicas, que es esencial para la producción de señales. Los dominios TIR también se encuentran en las colas citoplásmicas de los receptores para las citocinas IL-1 e IL-18, y vías de transmisión de señales análogas están conectadas a los TLR, la IL-1 y la IL-18.

***Los TLR de los mamíferos participan en respuestas a una amplia variedad de moléculas que expresan los microbios, pero no las células sanas de los mamíferos.*** Los ligandos que diferentes TLR reconocen tienen estructuras diversas y comprenden productos de todas las clases de microorganismos (v. fig. 4-2). Ejemplos de productos bacterianos que se unen al TLR son el LPS y el ácido lipoteicoico, constituyentes de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas y de las bacterias grampositivas, respectivamente, y la flagelina, el componente proteínico de los flagelos de las bacterias móviles. Ejemplos de ácidos nucleicos que son ligandos para TLR producidos por los virus son los ARN bicatenarios, que componen los genomas de algunos virus y se generan durante el ciclo vital de la mayoría de los virus ARN, pero que no producen las células eucariotas, y los ARN unicatenarios, que se distinguen de los transcriptos de ARN unicatenario citoplásmicos celulares por su localización dentro de los endosomas y por su elevado contenido en guanosina y uridina, y los dinucleótidos CpG no metilados, que son frecuentes en los genomas de los procariotas e infrecuentes en los de los vertebrados.

***Los TLR también participan en respuesta a moléculas endógenas cuya expresión o localización indica un daño celular.*** Ejemplos de moléculas del anfitrión que se unen a los TLR son las proteínas del choque térmico (HSP), que son chaperonas inducidas en respuesta a varios inductores de estrés celular, y la caja del grupo de movilidad alta 1 (HMGB1), una proteína abundante ligadora de ADN implicada en la transcripción y reparación del ADN. Las HSP y la HMGB1 suelen ser intracelulares, pero pueden hacerse extracelulares cuando las liberan células dañadas o muertas. Debido a su localización extracelular, activan la producción de señales por TLR2 y TLR4 en las células dendríticas, los macrófagos y otros tipos celulares.



***La base estructural de las especificidades de los TLR reside en múltiples módulos extracelulares ricos en leucina de estos receptores, que se unen directamente a los PAMP o a moléculas adaptadoras que se unen a los PAMP.*** Hay entre 16 y 28 repeticiones ricas en leucina en los TLR y cada uno de estos módulos está compuesto de 20 a 30 aminoácidos que incluyen estructuras LxxLxLxxN conservadas (donde L es leucina, x es cualquier aminoácido y N es asparagina) y aminoácidos que varían entre diferentes TLR. Los aminoácidos variables que se unen al ligando de los módulos están en la superficie convexa formada por las hélices α y los giros o asas β. Estas repeticiones contribuyen a la capacidad de algunos TLR de unirse a moléculas hidrófobas, como el LPS bacteriano. La unión del ligando a los dominios ricos en leucina produce interacciones físicas entre las moléculas de TLR y la formación de dímeros de TLR. El repertorio de especificidades del sistema TLR se amplía por la capacidad de los TLR de heterodimerizar entre sí. Por ejemplo, los dímeros de TLR2 y TLR6 son necesarios para las respuestas frente al peptidoglucano.

En las especificidades del TLR también influyen varias moléculas accesorias diferentes a los TLR. Esto se define mejor en la respuesta del TLR4 al LPS. El LPS se une en primer lugar a una proteína soluble ligadora de LPS presente en la sangre o el líquido extracelular, y este complejo sirve para facilitar el transporte del LPS a la superficie de la célula respondedora. Una proteína extracelular llamada MD2 (proteína de diferenciación mieloide 2) se une al componente lipídico A del LPS, formando un complejo que interactúa después con TLR4 e inicia señales. Otra proteína llamada CD14 también es necesaria para la producción eficiente de señales a partir del LPS. La mayoría de las células expresan CD14 (excepto las células endoteliales) en forma de proteína soluble o como

**FIGURA 4-2 Estructura, localización y especificidades de los TLR de los mamíferos.** Observe que algunos TLR se expresan en la superficie celular y otros en los endosomas. Los TLR pueden formar homodímeros o heterodímeros.



proteína de membrana ligada al glucofosfatidilinositol. El CD14 y la MD2 también pueden asociarse a otros TLR. De este modo, diferentes combinaciones de moléculas accesorias en los complejos TLR pueden servir para ampliar el abanico de productos microbianos que pueden inducir respuestas inmunitarias innatas.

***Los TLR se encuentran en la superficie celular y en las membranas intracelulares y, por ello, son capaces de reconocer microbios en diferentes localizaciones celulares*** (v. fig. 4-2). Los TLR1, 2, 4, 5 y 6 se expresan en la membrana plasmática, donde reconocen varios PAMP en el ambiente extracelular. Algunos de los estímulos microbianos más potentes para las respuestas inmunitarias innatas se unen a estos TLR de la membrana plasmática, como el LPS y el ácido lipoteicoico bacterianos, que reconocen TLR 4 y 2, respectivamente. Por el contrario, los TLR 3, 7, 8 y 9 se expresan sobre todo dentro de las células en el retículo endoplásmico y en las membranas endosómicas, donde detectan varios ácidos nucleicos diferentes que son típicos de los microbios pero no de los mamíferos, como se expuso anteriormente (v. fig. 4-2). Entre ellos están el ARN bicatenario, que se une al TLR3, y las secuencias CpG no metiladas, que se unen al TLR9. EL TLR7 y el TLR8 reconocen el ARN unicatenario y el TLR9 reconoce ADN unicatenario o bicatenario; estos ácidos nucleicos no son únicos de los microbios, pero su localización en los endosomas refleja probablemente su origen microbiano. Esto se debe a que el ARN y el ADN de la célula del anfitrión no están presentes normalmente en los endosomas, pero el

ARN y el ADN microbianos pueden acabar en los endosomas de los neutrófilos, los macrófagos o las células dendríticas cuando los microbios son fagocitados por estas células. De este modo, los TLR endosómicos pueden distinguir los ácidos nucleicos de las células normales de los ácidos nucleicos microbianos en función de su localización celular. Es necesaria una proteína en el retículo endoplásmico llamada UNC-93B para la localización endosómica y función apropiada de los TLR 3, 7, 8 y 9. La deficiencia génica de UNC-93B lleva a una propensión a ciertas infecciones víricas, en especial a la encefalitis por el virus del herpes simple, lo que demuestra la importancia de la localización endosómica de los TLR para la defensa innata frente a los virus.

***El reconocimiento por el TLR de ligandos microbianos da lugar a la activación de varias vías de transmisión de señales y, finalmente, a factores de transcripción que inducen la expresión de genes cuyos productos son importantes para las respuestas inflamatoria y antivírica*** (fig. 4-3). Las vías de transmisión de señales las inicia la unión del ligando al TLR situado en la superficie celular o en el retículo endoplásmico o

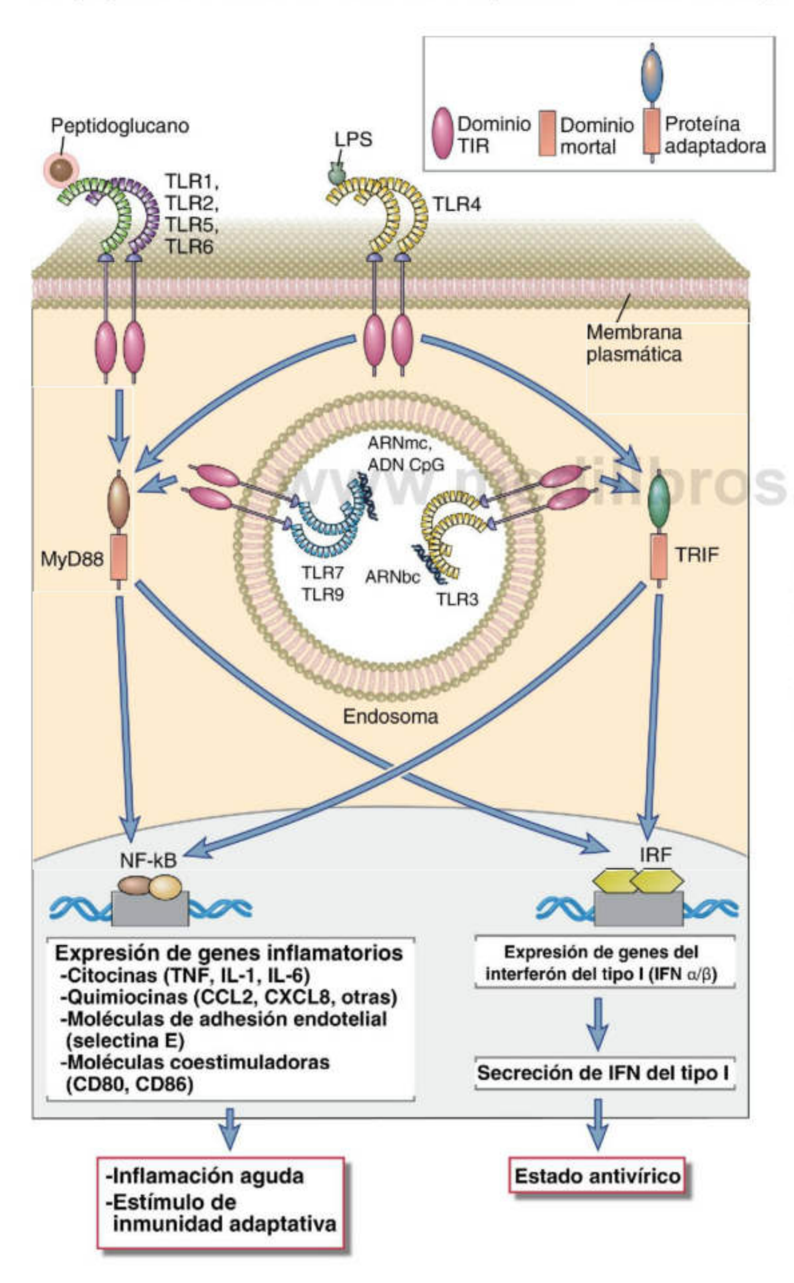



**FIGURA 4-3 Vías y funciones transmisoras de señales de los TLR.** Los TLR 1, 2, 5 y 6 usan la proteína adaptadora MyD88 y activan los factores de transcripción NF-κB y AP-1. El TLR 3 usa la proteína adaptadora TRIF y activa los factores de transcripción IRF3 e IRF7. El TLR 4 puede activar las dos vías. Los TLR 7 y 9 del endosoma usan MyD88 y activan NF-κB e IRF7.

los endosomas, lo que lleva a la dimerización de las proteínas TLR. Se piensa que la dimerización del TLR inducida por el ligando acerca los dominios TIR de las colas citoplásmicas de cada proteína. A esto le sigue el reclutamiento de proteínas adaptadoras que contienen el dominio TIR, lo que facilita el reclutamiento y la activación de varias proteína cinasas y lleva a la activación de diferentes factores de transcripción. Los principales factores de transcripción activados por las vías de transmisión de señales de los TLR son el factor nuclear κB (NF-κB), la proteína de activación 1 (AP-1), el factor de respuesta al interferón 3 (IRF3) e IRF7. NF-κB y AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas requeridas para las respuestas inflamatorias, como las citocinas inflamatorias (p. ej., TNF e IL-1), las quimiocinas (p. ej., CCL2 y CXCL8) y las moléculas de adhesión endoteliales (p. ej., selectina E) (expuestas después). IRF3 y IRF7 promueven la producción de interferones del tipo I (IFN-α e IFN-β), importantes para las respuestas inmunitarias innatas antivíricas.

Diferentes TLR utilizan diferentes combinaciones de adaptadores e intermediarios de la transmisión de señales, lo que constituye la base de los efectos anterógrados comunes y únicos del TLR. Por ejemplo, el TLR de la superficie celular que se conecta con el adaptador MyD88 lleva a la activación de NF-κB, y la señal producida por el TLR que usa el adaptador llamado TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR inductor de IFN-β) lleva a la activación de IRF3. Todos los TLR, excepto TLR3, envían las señales a través de MyD88 y son, por lo tanto, capaces de activar NF-κB y de inducir una respuesta inflamatoria. TLR3 transmite señales a través de TRIF y, por tanto, activa IRF3 e induce la expresión de interferones del tipo I. TLR4 transmite señales a través de MyD88 y TRIF, y es capaz de inducir los dos tipos de respuestas. Los TLR7 y 9 endosómicos, que se expresan mucho en las células dendríticas plasmocitoides (v. capítulo 6), envían señales a través de una vía dependiente de MyD88 e independiente de TRIF que activa NF-κB e IRF. Por tanto, TLR7 y TLR9, como TLR4, inducen respuestas inflamatorias y antivíricas. Los detalles de la activación de NF-κB se exponen en el capítulo 7.

## Receptores citosólicos para PAMP y DAMP

Además de los TLR unidos a la membrana, que perciben microorganismos patógenos fuera de las células o en los endosomas, el sistema inmunitario innato ha evolucionado para equipar a las células con receptores para el reconocimiento del patrón que detectan la infección o el daño celular en el citosol (v. fig. 4-1 y tabla 4-3). Las dos principales clases de estos receptores citosólicos son los receptores del tipo NOD, los receptores del tipo RIG y los sensores de ADN citosólicos. Estos receptores citosólicos, como los TLR, están asociados a la transducción de señales por vías que promueven la inflamación o la producción de interferón del tipo I. La capacidad del sistema inmunitario innato de detectar la infección en el citosol es importante, porque parte de los ciclos vitales normales de algunos microbios, como la traducción de los genes víricos y el ensamblaje de partículas víricas, tiene lugar en el citosol. Algunas bacterias y parásitos tienen mecanismos para escaparse de las vesículas fagocíticas hacia el citosol. Los microbios pueden producir toxinas que crean poros en la membrana plasmática del anfitrión, incluidas las membranas endosómicas, a través de los cuales pueden entrar moléculas microbianas en el citosol. Estos poros pueden también dar lugar a cambios en la concentración de moléculas endógenas en el citoplasma, que son signos fiables de infección y daño, y que detectan los receptores citosólicos.

### Receptores del tipo NOD

***Los receptores del tipo NOD (NLR, del inglés* NOD-like receptors*) son una familia de más de 20 proteínas citosólicas diferentes, algunas de las cuales reconocen PAMP y DAMP y reclutan otras proteínas para formar complejos transmisores de señales que promueven la inflamación.*** Esta familia de proteínas se llama así por NOD (proteína con el dominio de oligomerización que se une a nucleótidos, del inglés *nucleotide oligomerization domain-containing protein*). Las proteínas NLR típicas contienen al menos tres dominios diferentes con estructuras y funciones distintas. Entre ellos están un dominio rico en repeticiones de leucina que detecta la presencia del ligando, similar a las repeticiones ricas en leucina de los TLR; un dominio NACHT (proteína inhibidora de la apoptosis neuronal [NAIP], CIITA, HET-E y TP1), que permite al NLR unirse a otro y formar oligómeros; y un dominio efector, que recluta otras proteínas para formar complejos transmisores de señales. Hay tres subfamilias de NLR, cuyos miembros usan diferentes dominios efectores para iniciar las señales. Los tres dominios efectores son CARD (dominio de reclutamiento de caspasa), Pirina y BIR. Los NLR se encuentran en una amplia variedad de tipos celulares, aunque algunos NLR se distribuyen en tejidos concretos. Algunos de los NLR mejor estudiados se encuentran en las células inmunitarias e inflamatorias y en la barrera epitelial.

NOD1 y NOD2, miembros de la subfamilia NOD de NLR que contienen el dominio CARD, se expresan en el citosol de varios tipos celulares como las células epiteliales mucosas y los fagocitos, y responden a peptidoglucanos de la pared bacteriana. NOD2 se expresa en cantidades altas en las células de Paneth intestinales, donde estimula la expresión de las sustancias antimicrobianas llamadas defensinas en respuesta a microorganismos patógenos. NOD1 reconoce el ácido diaminopimélico (DAP) derivado, sobre todo, de los peptidoglucanos de bacterias gramnegativas, mientras que NOD2 reconoce una molécula diferente llamada dipéptido muramilo procedente de peptidoglucanos de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Estos péptidos los liberan las bacterias intracelulares o extracelulares; en el último caso, su presencia en el citosol requiere mecanismos bacterianos especializados de transporte de péptidos a las células del anfitrión. Estos mecanismos son sistemas de secreción de los tipos III y IV, que han evolucionado en las bacterias patógenas como un medio de llevar toxinas a las células del anfitrión. Cuando los oligómeros de NOD reconocen sus ligandos peptídicos, incluidas toxinas bacterianas, se produce un cambio estructural tridimensional que permite a los dominios CARD efectores de las proteínas NOD reclutar múltiples copias de la cinasa RIP2, lo que forma un complejo transmisor de señales que se ha denominado señalosoma de NOD. Las cinasas RIP2 en estos complejos activan NF-κB, que promueve la expresión de genes inflamatorios, como el TLR que transmite señales a través de MyD88, expuesto antes. NOD1 y NOD2 parecen importantes en las respuestas inmunitarias innatas a las bacterias patógenas del tubo digestivo, como *Helicobacter pylori* y *Listeria monocytogenes*.

Hay un gran interés en la observación de que ciertos polimorfismos de NOD2 aumentan el riesgo de una enfermedad inflamatoria del intestino llamada enfermedad de Crohn. Una posible explicación de esta asociación es que las variantes de

NOD2 asociadas a la enfermedad no detectan adecuadamente los productos microbianos, lo que da lugar a malas respuestas inmunitarias innatas frente a microorganismos comensales y patógenos en el intestino. Si estos microorganismos acceden a la pared intestinal, pueden desencadenar una infección crónica. Además, las mutaciones con ganancia de función de NOD2 que aumentan las señales de NOD conducen a una enfermedad inflamatoria sistémica llamada síndrome de Blau.

***La subfamilia NLRP de receptores de tipo NOD responde a PAMP y DAMP citosólicos, formando complejos transmisores de señales llamados inflamasomas, que generan formas activas de las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-18*** (fig. 4-4). Hay 14 NLRP (familia NLR, proteínas que contienen el dominio pirina, del inglés *pyrin-domain-containing proteins*), la mayoría de las cuales comparten un dominio efector Pirina, llamado así por la raíz griega *pyro*, que significa calor, porque se identificó por primera vez en un gen mutado que se asocia a una enfermedad febril hereditaria. Se ha estudiado muy bien a los inflamasomas que contienen solo tres de estos NLRP, sobre todo IPAF/NLRC4, NLRP3 (también llamado criopirina) y NLRP1. Cuando estos NLRP se activan por la presencia de productos microbianos o cambios en la cantidad de moléculas endógenas o iones en el citosol, se unen a otras proteínas a través de interacciones homotípicas entre dominios estructurales compartidos, lo que forma el complejo del inflamasoma. Por ejemplo, tras unirse a un ligando, múltiples proteínas NLRP3 idénticas interaccionan para formar un oligómero y proteínas NLRP3 individuales en el oligómero se unen cada una a una proteína adaptadora llamada ASC. Los adaptadores se unen entonces a un precursor inactivo de la enzima caspasa 1 a través de interacciones de dominios de reclutamiento de caspasa situados en ambas proteínas. Las caspasas son proteasas con cisteínas en su lugar activo que escinden proteínas sustrato en el aminoácido aspartato. La caspasa 1 se activa solo tras el reclutamiento del complejo inflamasoma. Aunque otras muchas caspasas participan en una forma de muerte celular llamada apoptosis (v. capítulo 15), la principal función de la caspasa 1 es escindir el precursor citoplásmico inactivo de las

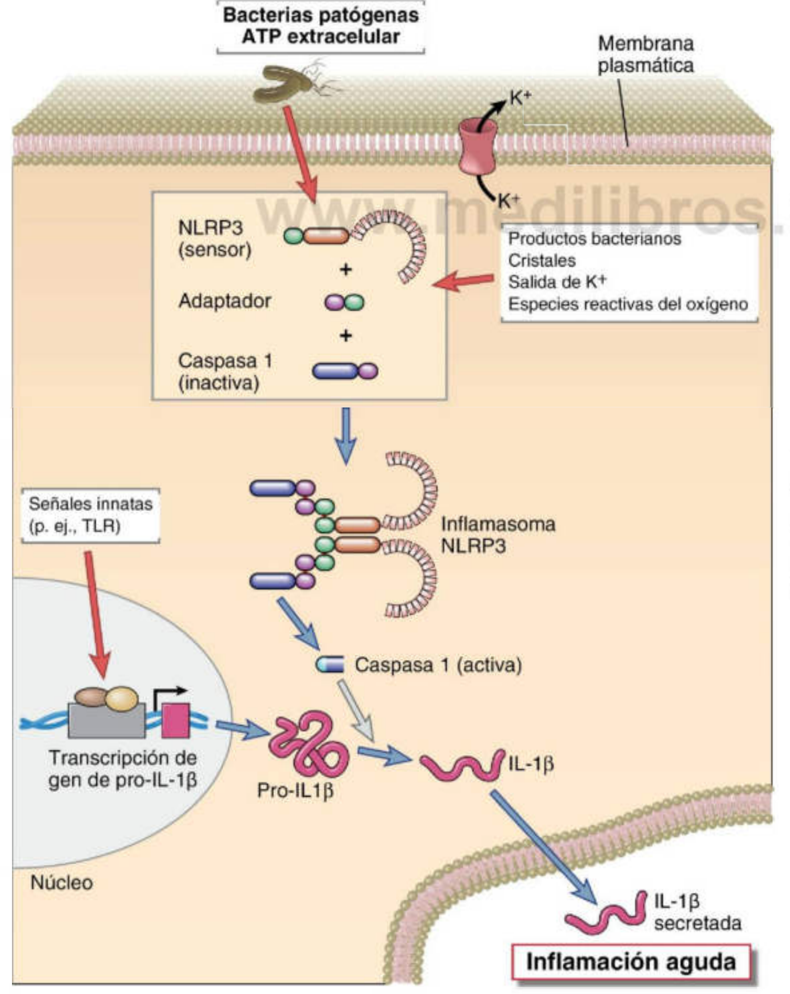





**FIGURA 4-4 El inflamasoma.** Se muestra la activación del inflamasoma NLRP3, que procesa la pro-IL-1β en IL-1 activa. Los inflamasomas con otras proteínas NLRP funcionan de forma análoga. La expresión de pro-IL-1β la inducen varios PAMP o DAMP a través señales inducidas por el receptor para el reconocimiento del patrón.

dos citocinas homólogas IL-1β e IL-18. La escisión realizada por la caspasa 1 genera formas activas de estas citocinas, que después abandonan la célula y realizan varias funciones proinflamatorias. Describiremos con detalle la acción de estas citocinas y la respuesta inflamatoria más adelante en este capítulo. Es suficiente decir aquí que la inflamación inducida por la IL-1 sirve de función protectora contra los microbios que incitan la formación del inflamasoma.

***Las respuestas del NLRP-inflamasoma las induce una amplia variedad de estímulos citoplásmicos que se asocia a menudo a las infecciones y al estrés celular, como productos microbianos, cristales de origen ambiental o endógeno y la reducción de las concentraciones citosólicas del ion potasio ($K^+$),*** (v. fig. 4-4). Los productos microbianos que activan el NLRP-inflamasoma son moléculas bacterianas como la flagelina, el dipéptido muramilo, el LPS y las toxinas formadoras de poros, así como los ARN bacteriano y vírico. Las sustancias cristalinas también son potentes activadores de los inflamasomas, y estos cristales pueden proceder del ambiente, como el amianto y el sílice, o pueden tener un origen endógeno, como el urato monosódico, el pirofosfato de calcio deshidratado y el colesterol. Otro estímulo endógeno de la activación del inflamasoma es el ATP extracelular, quizás liberado por las células muertas y transportado al citoplasma de la célula respondedora.

La diversidad estructural de elementos que activan el inflamasoma indica que estos no se unen directamente a las proteínas NLRP, sino que pueden actuar induciendo un grupo compartido de cambios en las condiciones citoplásmicas endógenas que activen los NLRP. La reducción de las concentraciones citoplásmicas del ion potasio puede ser un mecanismo frecuente, debido a que las reducciones del $K^+$ celular inducidas por algunas toxinas bacterianas formadoras de poros pueden activar los inflamasomas y a que muchos otros activadores conocidos del inflamasoma provocan una mayor salida de $K^+$ de las células. Otro mecanismo frecuente implicado en la activación del inflamasoma es la generación de especies reactivas del oxígeno, que son radicales libres tóxicos del oxígeno que se producen a menudo durante la lesión celular.

La activación por el inflamasoma de la caspasa 1 puede causar también una forma de muerte celular programada llamada **piroptosis,** caracterizada por una tumefacción de las células, una pérdida de la integridad de la membrana plasmática y la liberación de mediadores inflamatorios. La piroptosis da lugar a la muerte de ciertos microbios que acceden al citosol y potencian la liberación de IL-1β generada por el inflamasoma, que carece de una secuencia líder hidrófoba necesaria para que sea secretada de la forma tradicional por las células. Además de la piroptosis dependiente de la caspasa 1, es necesaria una vía dependiente de la caspasa 11 de la piroptosis para la protección frente a ciertas bacterias que acceden fácilmente al citosol de las células del anfitrión, pero aún no se conocen los estímulos innatos que activan esta vía.

El descubrimiento de que algunas sustancias cristalinas son potentes activadores del inflamasoma ha cambiado nuestra idea de ciertas enfermedades inflamatorias. La gota es un trastorno inflamatorio doloroso de las articulaciones que se sabe desde hace tiempo que se debe al depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones. En función del conocimiento de que los cristales de urato activan el inflamasoma, se han usado antagonistas de la IL-1 para tratar eficazmente casos de gota grave que son resistentes a los fármacos antiinflamatorios tradicionales. De forma análoga, la seudogota se debe al depósito cristales de calcio de pirofosfato y la activación del inflamasoma. La inhalación ocupacional de silicio y amianto puede causar una enfermedad inflamatoria y fibrótica crónica del pulmón, y también hay interés en el potencial del bloqueo del inflamasoma o de la IL-1 en el tratamiento de estas enfermedades.

La activación descontrolada del inflamasoma debida a mutaciones autosómicas con ganancia de función en una u otra de las proteínas que lo componen conduce a una producción inadecuadamente inducida o excesiva de IL-1. El resultado es el de crisis recurrentes de fiebre e inflamación localizada, sobre todo en las articulaciones y los intestinos. Estos trastornos se llaman síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC) y son un subgrupo de un grupo mayor de síndromes con fiebre periódica con síntomas similares y causados por una producción excesiva de citocinas inflamatorias o una respuesta excesiva a ellas. Estos trastornos también se llaman **síndromes autoinflamatorios,** porque se caracterizan por una inflamación espontánea sin un desencadenante claro. Tales enfermedades son distintas a las *enfermedades autoinmunes,* que son trastornos de la inmunidad adaptativa causados por anticuerpos y/o linfocitos T reactivos frente a antígenos propios. A los pacientes con SPAC se les puede tratar satisfactoriamente con antagonistas de la IL-1.

Recientemente se ha generado un gran interés en torno al inflamasoma debido a que se ha encontrado que pueden activarlo cantidades excesivas de sustancias endógenas depositadas en los tejidos. Entre estas sustancias están los cristales de colesterol en la ateroesclerosis, los ácidos grasos libres y los lípidos en el síndrome metabólico asociado a la obesidad y en el amiloide β en la enfermedad de Alzheimer. En todas estas situaciones, la activación del inflamasoma conduce a la producción de IL-1 y a la inflamación, que pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. Tales hallazgos han espoleado la realización de ensayos clínicos para tratar de aliviar algunas de estas enfermedades (cardiopatía ateroesclerótica, diabetes del tipo 2 asociada a la obesidad) con antagonistas de la IL-1.

### Receptores del tipo RIG

***Los receptores del tipo RIG (RLR) son detectores citosólicos del ARN vírico que responden a ácidos nucleicos víricos, induciendo la producción de interferones antivíricos del tipo I.*** Los RLR pueden reconocer ARN bicatenario y heterodúplex de ARN-ADN, lo que incluye los genomas de virus ARN y transcriptos de virus ARN y ADN. Los dos RLR mejor caracterizados son RIG-I (gen inducible por ácido retinoico I) y MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5). Ambas proteínas contienen dos dominios de reclutamiento de caspasas N terminales que interaccionan con otras proteínas transmisoras de señales, un dominio ARN-helicasa y un dominio C terminal; los dos últimos participan en el reconocimiento del ARN. RIG-I y MDA5 reconocen diferentes grupos de ARN víricos que son característicos de diferentes virus, en parte en función de la longitud de los ARN. Los RLR también pueden discriminar el ARN unicatenario vírico de los transcriptos de ARN unicatenarios celulares normales. Por ejemplo, RIG-I solo reconocerá ARN con una estructura 5′ trifosfato, que no está presente en el ARN citosólico de la célula anfitriona del mamífero por la adición de un capuchón de 7-metilguanosina o la eliminación del 5′ trifosfato. Los RLR se expresan en una amplia variedad de tipos celulares, incluidos los leucocitos derivados de la médula ósea y varias células tisulares. Por tanto, estos receptores capacitan a muchos tipos celulares proclives a la infección por virus ARN a participar en las respuestas inmunitarias innatas frente a estos virus.

Al unirse al ARN, el RLR inicia las señales que conducen a la fosforilación y activación de IRF3 e IRF7, así como la de NF-κB, y estos factores de transcripción inducen la producción de interferones del tipo I.

#### *Detectores citosólicos de ADN y vía STING*

***Los detectores citosólicos del ADN (CDS, del inglés* citosolic DNA sensors*) son moléculas que detectan el ADN citosólico y activan vías transmisoras de señales que inician respuestas antimicrobianas, como la producción de interferón del tipo I y la autofagia.*** El ADN procedente de varios microbios intracelulares puede liberarse en el citosol por diferentes mecanismos. Se han caracterizado bien varias moléculas citosólicas detectoras del ADN y sus vías, incluidas las siguientes:

- ***La vía STING (estimulador de genes de IFN, del inglés* stimulator of IFN genes*) es un mecanismo importante de activación de las respuestas del interferón del tipo I inducidas por el ADN.*** STING es una proteína transmembranaria localizada en el retículo endoplásmico que activa de forma indirecta el ADN microbiano en el citosol. El ADN citosólico se une a la enzima sintasa del GMP-AMP cíclico (GASc) que sintetiza un dinucleótido cíclico llamado GMP-AMP cíclico (GAMPc) después de encontrarse con el ADN. La GAMPc interactúa entonces con STING y estimula su translocación a membranas derivadas del Golgi, donde sirve de molécula de apoyo que promueve la fosforilación de IRF3. El IRF3 fosforilado pasa al núcleo e induce la expresión del gen del interferón del tipo I. STING también estimula la autofagia, un mecanismo por el cual las células degradan sus propios orgánulos, como las mitocondrias, secuestrándolas dentro de vesículas rodeadas de membrana y fusionando las vesículas con los lisosomas. En la inmunidad innata, la autofagia es un mecanismo para llevar microbios citosólicos al lisosoma, donde las enzimas proteolíticas los matan.
- El activador dependiente del ADN de los factores reguladores del IFN (DAI, del inglés *IFN-regulatory factors*) se une al ADN de varias fuentes microbianas y activa al IRF3, lo que conduce a una respuesta del IFN del tipo I. El DAI también activa la vía NF-κB.
- La ARN-polimerasa 3 se une al ADN microbiano, lo transcribe en ARN y este activa la vía de RIG que conduce a la expresión del interferón del tipo I, como se describió antes.
- AIM2 (ausente en el melanoma 2) es otro CDS que reconoce ADNbc citosólico. Forma un inflamasoma que contiene la caspasa 1 y que procesa la pro-IL-1β y la pro-IL-18.

### Otros receptores celulares para el reconocimiento del patrón

Varios tipos de receptores de membrana plasmática y citoplásmicos transmiten señales activadoras, como el TLR, que promueven respuestas inflamatorias y potencian la muerte de los microbios o participan, sobre todo, en la captación de microbios por los fagocitos (v. tabla 4-3).

#### *Receptores para glúcidos*

***Los receptores que reconocen glúcidos en la superficie de los microbios facilitan la fagocitosis de los microbios y la secreción de citocinas que estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas consiguientes.*** Estos receptores pertenecen a la familia de la **lectina del tipo C,** denominada así porque se une a glúcidos (de ahí, lectinas) de una forma que depende del $Ca^{++}$ (de ahí, *tipo C*) y han sido llamados receptores lectina del tipo C (CLR, del inglés *C-type lectin receptors*) en paralelo a la nomenclatura de los TLR y de otros receptores. Algunas lectinas son proteínas solubles que se encuentran en la sangre y los líquidos extracelulares (que se exponen más adelante); otros son proteínas de membrana integrales que se encuentran en las superficies de los macrófagos, las células dendríticas y algunas células tisulares. Todas estas moléculas contienen un dominio glucídico conservado de reconocimiento. Hay varios tipos de lectinas del tipo C de membrana plasmática con especificidades hacia diferentes glúcidos, como la manosa, la glucosa, la *N*-acetilglucosamina y los β-glucanos. En general, estas lectinas de la superficie celular reconocen estructuras glucídicas que se encuentran en las paredes celulares de los microorganismos, pero no en las células de los mamíferos. Algunos de estos receptores de lectina del tipo C intervienen en la fagocitosis de microbios, y otros tienen funciones transmisoras de señales que inducen respuestas protectoras de las células del anfitrión frente a los microbios.

- ***Receptores de manosa.*** Una de las lectinas del tipo C de membrana más estudiadas es el **receptor de manosa** (CD206), que participa en la fagocitosis de los microbios. Este receptor reconoce ciertos azúcares terminales en los glúcidos de la superficie del microbio, como la D-manosa, la L-fucosa y la *N*-acetil-D-glucosamina. Estos azúcares terminales están presentes a menudo en la superficie de los microorganismos, mientras que los glúcidos de las células eucariotas suelen terminar con galactosa y ácido siálico. De este modo, los azúcares terminales situados en los microbios pueden considerarse PAMP. Los receptores para la manosa no tienen ninguna función intrínseca de transmisión de señales, y se cree que se unen a los microbios como un primer paso para su posterior ingestión por los macrófagos y las células dendríticas. Sin embargo, se desconoce la importancia global de la eliminación fagocítica de microbios mediada por el receptor para la manosa.
- ***Dectinas.*** La dectina 1 (lectina del tipo C asociada a la célula dendrítica 1) y la dectina 2 son receptores de la célula dendrítica que sirven de receptores para el reconocimiento del patrón durante dos ciclos vitales de los organismos micóticos. La dectina 1 se une al β-glucano, que es el principal componente de la pared celular de la forma de levadura de *Candida albicans*, un hongo ubicuo, pero potencialmente patógeno. La dectina 2 reconoce oligosacáridos ricos en manosa en la forma de hifa de *Candida*. Los ligandos glucídicos de las dectinas también se expresan en algunas bacterias y otros microbios. En respuesta a la unión de sus ligandos, ambas dectinas inducen señales en las células dendríticas que estimulan la producción de citocinas y otras proteínas que promueven la inflamación y potencian las respuestas inmunitarias adaptativas. La estimulación de la dectina en las células dendríticas induce la producción de algunas citocinas que promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes $CD4^+$ en un tipo de linfocito T efector llamado $T_H17$, que es particularmente eficaz en la defensa contra las infecciones micóticas y algunas infecciones bacterianas.
- Otros receptores para glúcidos de la célula dendrítica son la langerina (CD207), que expresan sobre todo las células de Langerhans epidérmicas, y DC-SIGN (CD209), que expresan la mayoría de las células dendríticas. DC-SIGN podría tener un papel patogénico, al facilitar la infección de

los linfocitos T por el VIH-1. La glucoproteína de la cubierta gp120 del VIH-1 se une a DC-SIGN en las células dendríticas de los tejidos mucosos, las células dendríticas llevan el virus a través de los linfáticos hasta los ganglios linfáticos de drenaje y el virus se transfiere entonces a los linfocitos T CD4+ y los infecta.

#### Receptores basurero

Los **receptores basurero** forman un grupo diverso estructural y funcional de proteínas de superficie celular que se agruparon originalmente en función de la característica común de mediar la captación de lipoproteínas oxidadas por las células. Algunos de estos receptores basurero, como SR-A y CD36, se expresan en los macrófagos y median la fagocitosis de los microorganismos. Además, CD36 funciona como un correceptor en el reconocimiento de TLR2/6 y en la respuesta al ácido lipoteicoico y los lipopéptidos diacilados de origen bacteriano. Hay una amplia variedad de estructuras moleculares que se unen a cada receptor basurero, como el LPS, el ácido lipoteicoico, los ácidos nucleicos, el β-glucano y proteínas. La relevancia de los receptores basurero en la inmunidad innata la subrayan la mayor propensión a la infección de los ratones con genes inactivados que carecen de estos receptores y las observaciones de que varios microorganismos patógenos expresan factores de virulencia que bloquean el reconocimiento y la fagocitosis mediados por el receptor basurero.

#### Receptores para péptido formilado

El **receptor para péptido formilado 1** (FPR1), expresado en los leucocitos, reconoce péptidos bacterianos que contienen aminoácidos *N*-formilmetionina y estimula el movimiento dirigido de las células. Debido a que todas las proteínas bacterianas y pocas proteínas de mamíferos (solo aquellas sintetizadas dentro de la mitocondria) comienzan con *N*-formilmetionina, FPR1 permite a los fagocitos detectar y responder preferentemente a las proteínas bacterianas. Los ligandos de péptidos bacterianos que se unen a este receptor son algunas de las más potentes sustancias quimiotácticas para los leucocitos. Entre las sustancias quimiotácticas están varios tipos de moléculas difusibles, producidas a menudo en lugares de infección, que se unen a receptores específicos situados en las células y dirigen su movimiento hacia la fuente de la sustancia quimiotáctica. Otras sustancias quimiotácticas, como las quimiocinas expuestas en el capítulo 3, las producen las células del anfitrión. FPR1 y todos los receptores de sustancias quimiotácticas, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína (G) ligadora de trifosfato de guanosina (GTP) de siete dominios transmembranarios (GPCR). Estos receptores inician las respuestas intracelulares a través de proteínas G triméricas asociadas (v. capítulo 7). Las proteínas G estimulan muchos tipos de respuestas celulares, incluidos cambios citoesqueléticos, lo que aumenta la motilidad celular.

## COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Las células del sistema inmunitario innato sirven de centinelas para detectar microbios y células dañadas en los tejidos, y realizan varias funciones que son esenciales para la defensa contra los microorganismos. Algunas células forman barreras físicas que impiden las infecciones. Varios tipos celulares expresan los diversos receptores para el reconocimiento del patrón que acabamos de exponer y, después de reconocer los PAMP y los DAMP, las células responden produciendo citocinas inflamatorias y proteínas antivíricas y matando los microbios o las células infectadas. Además, algunas de las células de la inmunidad innata son fundamentales para estimular posteriores respuestas inmunitarias adaptativas.

### Barreras epiteliales

***Las superficies epiteliales intactas forman barreras físicas entre los microbios en el ambiente externo y el tejido del anfitrión, y las células epiteliales producen sustancias químicas antimicrobianas que dificultan aún más la entrada de microbios*** (fig. 4-5). Las principales interfaces entre el ambiente y el anfitrión mamífero son la piel y las superficies mucosas de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria. Estas interfaces están recubiertas de capas continuas de células epiteliales especializadas que sirven a muchas funciones fisiológicas, incluidas la prevención de la entrada de los microbios. La pérdida de la integridad de estas capas epiteliales por traumatismo u otras razones predispone al sujeto a las infecciones.

La función protectora de la barrera epitelial es en gran parte física. Las células epiteliales forman uniones herméticas entre sí, con lo que bloquean el paso de microbios entre las células. La capa externa de queratina, que se acumula a medida que mueren los queratinocitos de la superficie cutánea, sirve para bloquear la penetración de los microbios en las capas profundas de la epidermis. El moco, una secreción viscosa que contiene glucoproteínas llamadas mucinas, lo producen las células epiteliales respiratorias, digestivas y urogenitales. El moco dificulta físicamente la invasión microbiana. La función de estas barreras es potenciar la acción ciliar en el árbol bronquial y el peristaltismo en el intestino, lo que facilita la eliminación de los microbios. Aunque estas propiedades físicas son por sí solas muy importantes en la defensa del anfitrión, han evolucionado otros mecanismos de defensa epiteliales que complementan la barrera mecánica.

***Las células epiteliales, así como algunos leucocitos, producen péptidos que tienen propiedades antimicrobianas.*** Dos familias

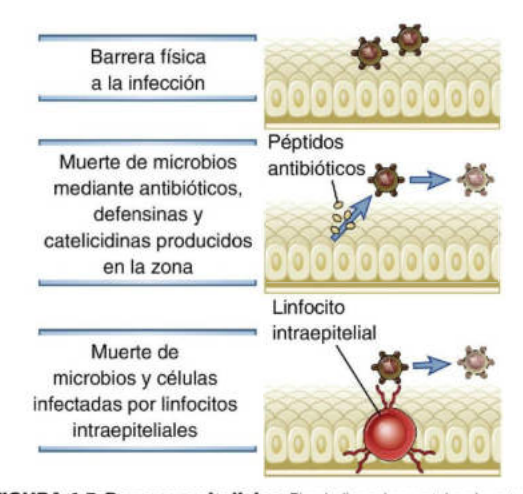



**FIGURA 4-5 Barreras epiteliales.** El epitelio en los portales de entrada de los microbios proporciona barreras físicas, produce sustancias antimicrobianas y alberga linfocitos intraepiteliales que se cree que matan microbios y células infectadas.

con estructuras diferentes de péptidos antimicrobianos son las defensinas y las catelicidinas.

- Las **defensinas** son pequeños péptidos catiónicos, de 29 a 34 aminoácidos de longitud, que contienen regiones catiónicas e hidrófobas y tres enlaces disulfuro intracatenarios. Se distinguen dos familias de defensinas humanas, llamadas $\alpha$ y $\beta$, por la localización de estos enlaces. Las defensinas las producen las células epiteliales de las superficies mucosas y leucocitos que contienen gránulos, como los neutrófilos, los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos. El grupo de moléculas de defensinas producidas difiere entre diferentes tipos celulares. Las células de Paneth del interior de las criptas del intestino delgado son un productor importante de defensinas $\alpha$. Las defensinas de las células de Paneth se llaman a veces cripticidinas; su función es limitar la cantidad de microbios en la luz. Las defensinas también se producen en otros lugares del intestino, en las células mucosas respiratorias y en la piel. Algunas defensinas se producen de forma constitutiva en algunos tipos celulares, pero su secreción puede aumentarse con citocinas o productos microbianos. En otras células, las defensinas se producen solo en respuesta a citocinas y productos microbianos. Las acciones protectoras de las defensinas son la toxicidad directa sobre los microbios, incluidos bacterias, hongos y virus encapsulados, y la activación de células implicadas en la respuesta inflamatoria frente a los microbios. Las defensinas matan a los microbios mediante diversos mecanismos, muchos de los cuales dependen de su capacidad para insertarse en las membranas microbianas y de interrumpir sus funciones.
- Las **catelicidinas** las producen los neutrófilos y células epiteliales de barrera en la piel, el tubo digestivo y el aparato respiratorio. La catelicidina se sintetiza en forma de una proteína precursora de 18 kDa con dos dominios que una enzima escinde en dos péptidos, los dos con funciones protectoras. Tanto la síntesis del precursor como la escisión proteolítica pueden estimularse con citocinas inflamatorias y productos microbianos. Las catelicidinas activas protegen contra las infecciones por múltiples mecanismos, como la toxicidad directa sobre una amplia variedad de microorganismos y la activación de varias respuestas en los leucocitos y otros tipos celulares que promueven la erradicación de los microbios. El fragmento C terminal, llamado LL-37, puede unirse al LPS, un componente tóxico de la pared externa de las bacterias gramnegativas que ya se ha mencionado, y neutralizarlo. El LL-37 también desempeña una función antiinflamatoria al unirse al ADN y bloquear la activación del inflamasoma AIM2.

***El epitelio de barrera contiene ciertos tipos de linfocitos, como los linfocitos T intraepiteliales, que reconocen y responden a microbios frecuentes.*** Los linfocitos T intraepiteliales están en la epidermis de la piel y en el epitelio mucoso. Hay varios subgrupos de linfocitos intraepiteliales presentes en diferentes proporciones, dependiendo de las especies y de la localización tisular. Estos subgrupos se distinguen, sobre todo, por el tipo de receptores del linfocito T para el antígeno (TCR, del inglés *T cell antigen receptor*) que expresen. Algunos linfocitos T intraepiteliales expresan la forma $\alpha\beta$ tradicional de TCR, que está presente en la mayoría de los linfocitos T en los tejidos linfáticos y en la sangre. Otros linfocitos T del epitelio expresan una forma de receptor para el antígeno llamada TCR $\gamma\delta$, que puede reconocer antígenos peptídicos y no peptídicos. Una característica común de estos linfocitos T es la diversidad limitada de sus receptores para el antígeno comparada con la mayoría de los linfocitos T del sistema inmunitario adaptativo. Se cree que los linfocitos T intraepiteliales reconocen un número pequeño de estructuras microbianas frecuentes. Los linfocitos intraepiteliales pueden funcionar en defensa del anfitrión, secretando citocinas, activando fagocitos y matando células infectadas.

## Fagocitos

***Las células que se han especializado en funciones fagocíticas, sobre todo macrófagos y neutrófilos, son la primera línea de defensa contra los microbios que rompen las barreras epiteliales.*** Hemos presentado estos tipos celulares en el capítulo 2 y expondremos muchos otros detalles de sus funciones en el contexto de la respuesta inflamatoria más adelante en este capítulo. El papel esencial que desempeñan los fagocitos en la defensa inmunitaria innata contra los microbios se demuestra por la frecuencia elevada de infecciones bacterianas y micóticas mortales en los pacientes con recuentos bajos de neutrófilos sanguíneos causados por cánceres de la médula ósea o el tratamiento del cáncer y en pacientes con deficiencias heredadas de las funciones de los fagocitos.

## Células dendríticas

***Las células dendríticas realizan funciones de reconocimiento y efectoras esenciales en la inmunidad innata.*** Presentamos las células dendríticas en el capítulo 2 y su papel en la presentación del antígeno a los linfocitos T se expondrá en el capítulo 6. Recuerde que las células dendríticas, una familia heterogénea de células con procesos citoplásmicos largos parecidos a dendritas, están presentes de forma constitutiva en el epitelio y en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Dada su ubicación y morfología, estas células pueden detectar microbios invasores. Además, las células dendríticas expresan más tipos diferentes de TLR y receptores citoplásmicos de reconocimiento del patrón que cualquier otro tipo de célula, lo que las convierte en los detectores más versátiles de PAMP y DAMP entre todos los tipos celulares. Un subgrupo particular de células dendríticas, llamadas células dendríticas plasmocitoides debido a su forma similar a la de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, es la principal fuente de citocinas antivíricas, los interferones del tipo I, producidas en respuesta a infecciones víricas. Esta característica de las células dendríticas plasmocitoides se debe, en parte, al hecho de que estas células expresan de forma abundante el TLR endosómico (TLR 3, 7, 8, 9), que reconoce ácidos nucleicos de virus interiorizados en la célula. Expondremos con más detalle las acciones antivíricas de los interferones del tipo I más adelante en el capítulo.

***Las células dendríticas son capaces de desencadenar y dirigir, de un modo excepcional, las respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por los linfocitos T, y esto depende de sus respuestas inmunitarias innatas a los microbios.*** Esto refleja la capacidad de las células dendríticas de captar antígenos proteínicos microbianos, transportarlos a los ganglios linfáticos donde se alojan los linfocitos T vírgenes, y mostrar los antígenos proteínicos de una forma que los linfocitos T puedan reconocer (v. capítulo 6). La respuesta innata de las células dendríticas a los PAMP, en particular a las señales producidas por los TLR, potencia la capacidad de las células dendríticas de procesar y presentar antígenos extraños, lo que es importante. Además, las señales del TLR inducen en la célula dendrítica la expresión de moléculas, como moléculas coestimuladoras y citocinas, necesarias, además del antígeno, para la activación de los linfocitos T vírgenes y su diferenciación en linfocitos T efectores. Dependiendo de la naturaleza del microbio que induce la respuesta innata, una célula

dendrítica dirigirá la diferenciación del linfocito T virgen a distintos tipos de células efectoras, como linfocitos $T_H1$ productores de IFN-γ o linfocitos $T_H17$ productores de IL-17. La influencia de las células dendríticas sobre la activación y diferenciación del linfocito T se expondrá en el capítulo 9.

## Linfocitos citolíticos naturales y otras células linfocíticas innatas

Las células linfocíticas innatas (ILC, del inglés *innate lymphoid cells*), que se presentaron en el capítulo 2, son células derivadas de la médula ósea con forma de linfocito que realizan diversas funciones antimicrobianas. Estas células surgen de un precursor común de la médula ósea identificable por la expresión del factor de transcripción Id2, dependen de la IL-7 o, en un caso, de la IL-15 para su desarrollo y, al contrario que los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo, surgen totalmente capaces de realizar funciones efectoras sin necesidad de expansión clonal ni diferenciación. Las ILC usan mecanismos efectores que comparten con los linfocitos T, en particular la capacidad de producir varias citocinas, pero no reordenan los genes del receptor para el antígeno ni expresan el TCR. Hay tres subgrupos principales de células linfocíticas innatas, que se distinguen por las citocinas que producen (fig. 4-6). Cada tipo puede dividirse a su vez en subgrupos adicionales en función de moléculas de la superficie celular y los mecanismos efectores que usan realizan sus funciones protectoras (expuestas brevemente).

### Linfocitos citolíticos naturales

***Los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés* natural killer*), las primeras y mejor descritas células linfocíticas innatas, son un subtipo de ILC del tipo 1 que desempeñan funciones importantes en las respuestas inmunitarias innatas sobre todo contra virus y bacterias intracelulares.*** El término *citolítico natural* deriva del hecho de que su principal función es matar a las células infectadas, como hacen los linfocitos citolíticos del sistema inmunitario adaptativo, los linfocitos T citotóxicos (CTL, del inglés *cytotoxic T cell*), y están listos para hacerlo una vez que se desarrollan, sin una mayor diferenciación (por ello son *naturales o espontáneos*). Los linfocitos NK constituyen el 5-15% de las células mononucleares de la sangre y el bazo. Son infrecuentes en otros órganos linfáticos, pero abundan más en ciertos órganos como el hígado y el útero grávido. Los linfocitos NK de la sangre aparecen como linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplásmicos. Como con todas las ILC, los linfocitos NK no expresan los receptores para el antígeno diversos distribuidos de forma clonal típicos de los linfocitos B y T. En cambio, usan receptores codificados por el ADN en línea germinal (que se expondrán más adelante) para distinguir las células infectadas por microorganismos patógenos de las células sanas. Pueden identificarse en la sangre por la expresión de CD56 y la falta del marcador del linfocito T CD3. La mayoría de los linfocitos NK humanos sanguíneos también expresan CD16, que participa en el reconocimiento de las células cubiertas de anticuerpos.

### Funciones de los linfocitos NK

***Las funciones efectoras de los linfocitos NK son matar a las células infectadas y producir IFN-γ, que activa a los macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados*** (fig. 4-7). El mecanismo de citotoxicidad mediado por el linfocito NK es



**FIGURA 4-6 Células linfocíticas innatas.** Los tres principales subgrupos de células linfocíticas innatas (ILC) se desarrollan de un precursor común de la médula ósea identificado por el factor de transcripción Id2. Cada subgrupo diferenciado se distingue por la expresión de diferentes factores de transcripción y citocinas producidas cuando se activan, como se indica. Se muestran las citocinas que dirigen la diferenciación a los subgrupos ILC1, 2 o 3, así como las citocinas que activan a las ILC para que produzcan sus propias citocinas específicas de subgrupo. También se indican las principales funciones de las ILC.

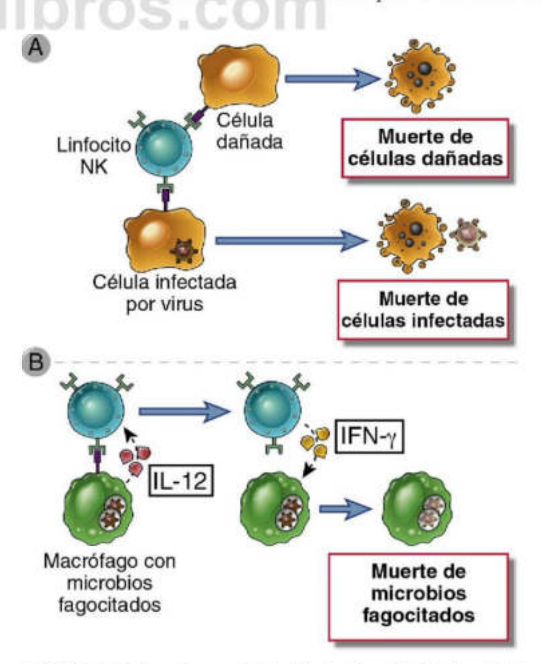



**FIGURA 4-7 Funciones de los linfocitos NK. A.** Los linfocitos NK reconocen ligandos en las células infectadas o en las que sufren algún otro tipo de estrés y matan a las células del anfitrión. De esta forma, los linfocitos NK eliminan reservorios de infección, así como células disfuncionales. **B.** Los linfocitos NK responden a la IL-12 producida por los macrófagos y secretan IFN-γ, que activa los macrófagos para que maten microbios fagocitados.

esencialmente el mismo que el de los CTL $CD8^+$, que describiremos con detalle en el capítulo 11. Los linfocitos NK, como los CTL, tienen gránulos que contienen proteínas que median la muerte de las células diana. Cuando los linfocitos NK se activan, la exocitosis de los gránulos libera estas proteínas junto a las células diana. Una proteína del gránulo del linfocito NK, **perforina,** facilita la entrada de otras proteínas del gránulo, **granzimas,** en el citosol de las células diana. Las granzimas son enzimas que inician una secuencia de señales que da lugar a la muerte de las células diana por apoptosis. Al matar a las células infectadas por los virus y las bacterias intracelulares, los linfocitos NK eliminan los reservorios de la infección. Pronto en el curso de la infección vírica, los linfocitos NK se expanden y activan por la IL-12 y la IL-15, y matan a las células infectadas antes de que los CTL específicos frente al antígeno puedan activarse del todo. Los linfocitos NK también pueden ser importantes más tarde en el curso de la infección vírica, ya que matan a las células infectadas que han escapado al ataque inmunitario mediado por los CTL al reducir la expresión de moléculas de la clase I del MHC. Algunos tumores, especialmente los de origen hematopoyético, son objetivos de los linfocitos NK, quizás porque las células tumorales no expresan cantidades normales o los tipos de moléculas de la clase I del MHC.

El IFN-γ derivado del linfocito NK incrementa la capacidad de los macrófagos de matar a las bacterias fagocitadas, de forma similar al IFN-γ producido por los linfocitos T (v. capítulo 10). Esta interacción dependiente del IFN-γ entre el linfocito NK y el macrófago puede controlar una infección por bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* durante varios días o semanas y de este modo dar tiempo a que se desarrolle la inmunidad mediada por el linfocito T y erradique la infección. El IFN-γ producido por los linfocitos NK en los ganglios linfáticos también puede dirigir la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos $T_H1$ (v. capítulo 10). Algunos linfocitos NK humanos no expresan CD16 ni son citotóxicos, pero producen mucho IFN-γ. Como era de prever, la pérdida de los linfocitos NK lleva a una mayor proclividad a la infección por algunos virus y bacterias intracelulares. En los ratones que carecen de linfocitos T, la respuesta del linfocito NK puede ser adecuada para mantener controlada la infección por tales microbios durante algún tiempo, pero los animales sucumben finalmente a la falta de una inmunidad mediada por el linfocito T.



#### *Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK*

***Los linfocitos NK distinguen las células infectadas y estresadas de las sanas, y la función del linfocito NK está regulada por un equilibrio entre señales generadas por receptores activadores y receptores inhibidores.*** Estos receptores reconocen moléculas en la superficie de otras células y generan señales activadoras o inhibidoras que promueven o inhiben las respuestas NK. Los receptores activadores estimulan proteína cinasas que fosforilan sustratos transmisores de señales situados a continuación en la vía, mientras que los receptores inhibidores estimulan fosfatasas que contrarrestan a las cinasas. Expondremos más adelante en este capítulo los detalles de las señales producidas por el receptor NK. En general, los receptores activadores reconocen ligandos situados en células infectadas y dañadas, que es necesario eliminar, y los receptores inhibidores reconocen células normales sanas, que es necesario conservar (fig. 4-8). Cuando un linfocito NK interacciona con otra célula, el resultado viene determinado por la integración de las señales generadas por la serie de receptores inhibidores y activadores que expresa el linfocito NK y que interactúan con los ligandos de otra célula. La unión a sus ligandos de los receptores activadores estimula la actividad lítica de los linfocitos NK que da lugar a la destrucción de células estresadas o infectadas. Por el contrario, la unión a sus ligandos de los receptores inhibidores anula la función NK e impide la destrucción de las células sanas. Debido a la naturaleza estocástica de su expresión, hay una diversidad significativa en los receptores activadores e inhibidores que diferentes linfocitos NK expresan en cualquier sujeto. El resultado de esto es que los linfocitos NK de un sujeto responderán a diferentes tipos de microbios o células infectadas. Además, los genes que codifican muchos de estos receptores son polimórficos, lo que significa que hay diversas variantes de los genes en la población, de manera que una persona expresará una forma ligeramente diferente de receptores que otra.

***Los receptores activadores situados en los linfocitos NK reconocen un grupo heterogéneo de ligandos, algunos de los cuales pueden expresarse en las células normales y otros sobre todo en las células que han sufrido estrés, se han infectado con microbios o se han transformado*** (fig. 4-9). Muchos de los receptores activadores del linfocito NK se llaman **receptores inmunoglobulínicos del linfocito citolítico natural (KIR, del inglés *killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptors*)** porque contienen un dominio estructural llamado pliegue de Ig, identificado por primera vez en las moléculas de anticuerpo (también conocidos como Ig), que se expondrá en el capítulo 5. Todas las proteínas con pliegues de Ig son miembros de la superfamilia de Ig. Un segundo grupo importante de receptores NK activadores pertenecen a la familia de lectinas del tipo C, que son proteínas con propiedades de unión a glúcidos. Algunos de los receptores activadores parecen unirse a moléculas de la clase I del MHC, lo que es una importante propiedad de los receptores inhibidores, como comentaremos más adelante. El significado del reconocimiento de la clase I del MHC por los receptores activadores no se conoce. Otros receptores activadores reconocen ligandos diferentes a las moléculas clásicas del MHC. Un receptor activador del linfocito NK bien estudiado de la familia de lectinas del tipo C es NKG2D, que se une a proteínas similares a la clase I del MHC, como MIC-A y MIC-B, que se encuentran en células infectadas por virus y en células tumorales pero no en células normales. El receptor NKG2D se asocia a una subunidad productora de señales llamada DAP10, que genera señales que potencian la citotoxicidad del linfocito NK frente a las células diana.

Otro receptor activador importante en los linfocitos NK es CD16 (FcγRIIIA), que es un receptor de afinidad baja para los anticuerpos IgG. Las moléculas de anticuerpo tienen extremos muy variables que se unen al antígeno, y en el extremo opuesto, tienen una porción invariante, llamada región Fc, que interactúa con otras moléculas diversas del sistema inmunitario. Describiremos la estructura de los anticuerpos con detalle en el capítulo 5 pero, por ahora, es suficiente saber que el CD16 se une a las regiones Fc de ciertos tipos de anticuerpos llamados IgG1 e IgG3. El CD16 se asocia a una de tres proteínas diferentes generadoras de señales (p. ej., proteínas FcεRIγ, ζ, y DAP12). Durante una infección, el sistema inmunitario adaptativo produce anticuerpos IgG1 e IgG3 que se unen a antígenos microbianos expresados en la superficie de las células infectadas, y el CD16 de los linfocitos NK puede unirse a las regiones Fc de estos anticuerpos. Debido a ello, el CD16 genera señales activadoras a través de sus parejas productoras de señales y los linfocitos NK pueden matar a las células infectadas que se han cubierto de moléculas de anticuerpo. Este proceso se denomina **citotoxicidad celular**

**FIGURA 4-8 Funciones de receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK. A.** Los receptores activadores de los linfocitos NK reconocen ligandos en las células diana y activan las proteínas tirosina cinasa (PTK), cuya actividad es inhibida por los receptores inhibidores que reconocen moléculas de la clase I del MHC y activan las proteínas tirosina fosfatasas (PTP). Los linfocitos NK no matan de modo eficiente células sanas que expresen la clase I del MHC. **B.** Si una infección vírica u otro tipo de estrés inhibe la expresión de la clase I MHC en las células infectadas e induce la expresión de ligandos activadores adicionales, el receptor inhibidor del linfocito NK no se une a su ligando y las funciones del receptor activador sin ninguna oposición desencadenan respuestas de linfocitos NK, como la muerte de células diana y la secreción de citocinas. Además, las células estresadas por la infección o la transformación neoplásica pueden expresar mayores cantidades de ligandos activadores, que se unen a los receptores activadores del linfocito NK e inducen una mayor fosforilación de tirosinas de las que pueden compensar las fosfatasas asociadas al receptor inhibidor, lo que provoca la muerte de las células estresadas *(no mostrado)*. Los detalles estructurales y los ligandos de los receptores inhibidores y activadores de los linfocitos NK se muestran en la figura 4-9.



**dependiente de anticuerpos.** Es una función efectora de la inmunidad adaptativa, que expondremos en el capítulo 13 cuando consideremos la inmunidad humoral.

***La mayoría de los linfocitos NK expresan receptores inhibidores que reconocen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase I, que son proteínas de la superficie celular expresadas normalmente por todas las células nucleadas sanas del cuerpo*** (v. fig. 4-9). Una función importante de las moléculas de la clase I del MHC, diferente de su papel en la regulación de la activación del linfocito NK, es mostrar péptidos derivados de proteínas citoplásmicas, incluidas proteínas microbianas, en la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T CD8+. Describiremos la estructura y función de las moléculas del MHC en relación con el reconocimiento del antígeno por el linfocito T en el capítulo 6. Por ahora, es importante entender que los linfocitos NK usan, sobre todo, diferentes tipos de receptores que los linfocitos T para reconocer moléculas de la clase I del MHC. Al contrario que los linfocitos T, muchos de los receptores NK para la clase I del MHC responden inhibiendo la activación NK. Esto es útil, porque las células normales expresan moléculas de la clase I del MHC, y muchos virus y otras causas de estrés celular llevan a una pérdida de la expresión en la superficie celular de la clase I del MHC. De este modo, los linfocitos NK interpretan la presencia de moléculas de la clase I del MHC como marcadores de lo propio normal y sano, y su falta como una indicación de infección o daño. Así, los linfocitos NK serán inhibidos por células sanas, pero no recibirán señales inhibidoras de las células infectadas o estresadas. Al mismo tiempo, los linfocitos NK reciben probablemente señales activadoras de las mismas células infectadas a través de receptores activadores. El resultado neto será la activación del linfocito NK para que secrete citocinas y mate a la célula infectada o estresada. Esta capacidad de los linfocitos NK de activarse por células del anfitrión que carecen del MHC de la clase I se ha llamado reconocimiento de lo propio ausente.

El mayor grupo de receptores inhibidores NK son los KIR, que se unen a diversas moléculas de la clase I del MHC. Otros receptores inhibidores son las lectinas, como el heterodímero CD94/NKG2A, que reconoce a la molécula de la clase I del MHC llamada HLA-E. Resulta interesante que el HLA-E muestre péptidos derivados de otras moléculas de la clase I del MHC; de modo que en esencia, el CD94/NKG2A es un receptor de vigilancia frente a diversas moléculas de la clase I del MHC. Una tercera familia de receptores inhibidores NK, llamada de receptores de tipo Ig del leucocito (LIR, del inglés *leukocyte Ig-like receptors*), son también miembros de la superfamilia de Ig que se unen a moléculas de la clase I del

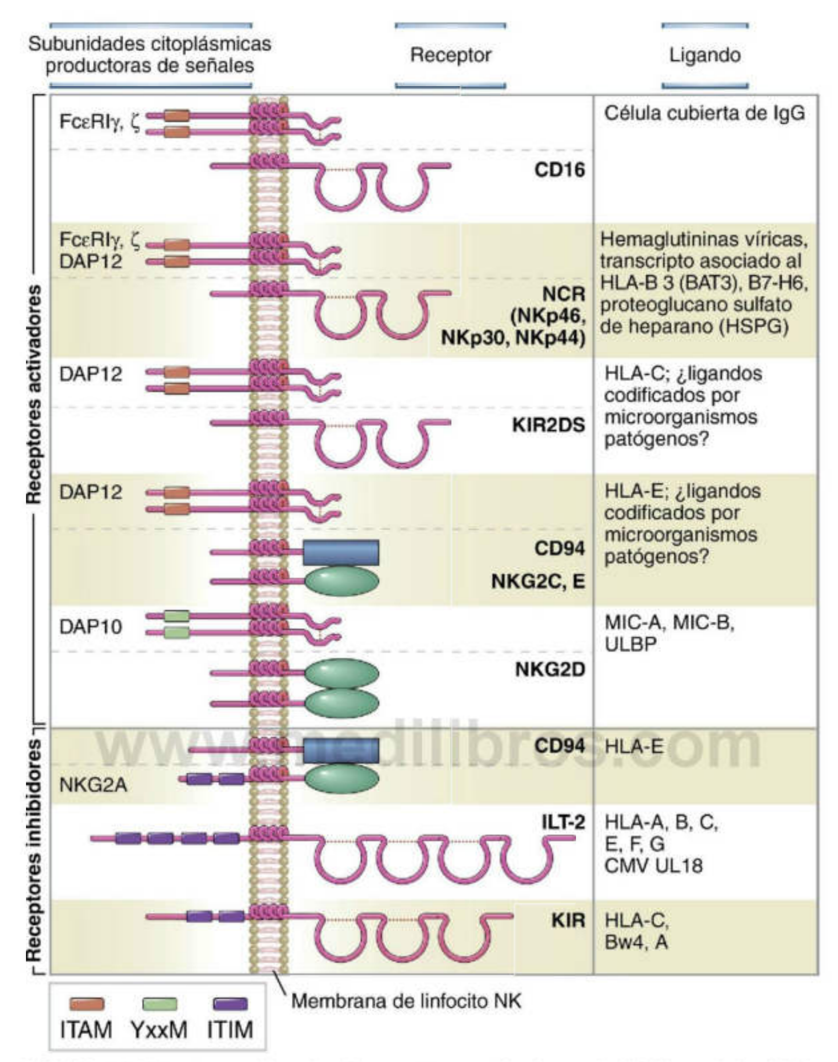




**FIGURA 4-9 Estructura y ligandos de receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK.** Los receptores inhibidores y activadores se indican en negrita. El CD16 y los receptores citotóxicos naturales (NCR) se asocian a homodímeros de cadenas ζ, homodímeros de FcεRIγ o heterodímeros de ζ-FcεRIγ. Hay múltiples KIR diferentes, con especificidades distintas por el ligando.

MHC, aunque con menor afinidad que los KIR, y se expresan en mayor cantidad en los linfocitos B que en los linfocitos NK.

***Los receptores activadores e inhibidores NK contienen estructuras en sus colas citoplásmicas, que se unen a las vías transmisoras de señales que promueven o inhiben respectivamente la muerte de la célula diana y la secreción de citocinas*** (v. figs. 4-8 y 4-9). Los receptores activadores tienen **estructuras tirosínicas de activación del receptor inmunitario** (**ITAM,** del inglés *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*), que contienen tirosinas que se fosforilan por la acción de cinasas citoplásmicas tras la unión del ligando a los receptores. Las ITAM modificadas reclutan otras cinasas de proteínas que se activan y contribuyen a producir más señales por medio de la fosforilación de nuevas proteínas, lo que conduce finalmente a la actividad citotóxica y a la secreción de citocinas. También se encuentran ITAM en las colas citoplásmicas de los receptores generadores de señales de múltiples cadenas del sistema inmunitario, como los receptores para los antígenos de los linfocitos T y B, y expondremos su estructura y funciones generadoras de señales en el capítulo 7. En algunos receptores activadores, una sola cadena polipeptídica contiene la ITAM así como la porción extracelular que se une al ligando. En otros receptores, las ITAM son cadenas polipeptídicas separadas, como FcεRIγ, ζ y DAP12, que no se unen al ligando pero se asocian de forma no covalente a la cadena que se une a él.

Los receptores inhibidores de los linfocitos NK tienen **estructuras tirosínicas de inhibición del receptor inmunitario** (**ITIM,** del inglés *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs*),

que se unen a moléculas que bloquean las vías transmisoras de señales de los receptores activadores (v. figs. 4-8 y 4-9). Las ITIM contienen tirosinas que se fosforilan al unirse el ligando al receptor inhibidor. Esto conduce al reclutamiento y activación de fosfatasas, que eliminan fosfatos de varias proteínas o lípidos productores de señales generados por las vías de transmisión de señales situados en sentido 3' de los receptores activadores NK. El resultado final es el bloqueo de las funciones transmisoras de señales de los receptores activadores. Las ITIM se encuentran en las colas citoplásmicas de otros receptores además de los receptores inhibidores NK, y su estructura y sus funciones transmisoras de señales se expondrán con más detalle en el capítulo 7.

Los genes *KIR* son polimórficos, lo que significa que hay diversas variantes alélicas en la población humana, y grupos de alelos de KIR se heredan a menudo juntos de un solo progenitor. Estos grupos de genes ligados se llaman haplotipos de *KIR*. Hay dos principales haplotipos de *KIR* y algunos más raros. Los haplotipos difieren en el número de receptores codificados y algunos tienen más o menos receptores activadores que otros. Algunos haplotipos se asocian a una mayor proclividad a algunas enfermedades, incluidos el aborto espontáneo y la uveítis.

***Las citocinas pueden potenciar las respuestas funcionales de los linfocitos NK.*** Las principales citocinas del sistema inmunitario innato que estimulan la función NK son la IL-12, la IL-15, la IL-18 y los interferones del tipo 1 (que se expondrán más adelante). Cada una de estas citocinas potencia la actividad citotóxica de los linfocitos NK y puede estimular la secreción de IFN-γ por el linfocito NK independientemente de los receptores activadores. Además, la IL-12 y la IL-15 son factores de crecimiento importantes para los linfocitos NK.



#### *Otras células linfocíticas innatas*

***Los tres subgrupos de células linfocíticas innatas, el grupo 1 (que incluye los linfocitos NK), el grupo 2 y el grupo 3, producen diferentes grupos de citocinas, participan en la defensa del anfitrión frente a diferentes microorganismos patógenos y pueden estar implicados en diferentes trastornos inflamatorios.*** Estos subgrupos son análogos a los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ de linfocitos T CD4⁺ que secretan algunas de las mismas citocinas (v. fig. 4-6). Las ILC del grupo 1 producen IFN-γ y son los linfocitos NK citotóxicos y no citotóxicos descritos antes. Las ILC del grupo 2, como el subgrupo $T_H2$ de linfocitos T cooperadores CD4⁺, secretan IL-5, IL-9 e IL-13, y expresan el factor de transcripción GATA2. Estas células protegen a los ratones de infecciones por parásitos helmínticos y también contribuyen a las enfermedades alérgicas. Las ILC del grupo 3 producen IL-22, IL-17 o ambas y expresan el factor de transcripción RORγt, características compartidas por los subgrupos $T_H17$ de linfocitos T cooperadores CD4⁺. Las ILC del grupo 3 se encuentran en las mucosas y participan en la defensa contra las bacterias extracelulares así como en el mantenimiento de la integridad de las barreras epiteliales. Las células inductoras del tejido linfático (LTi, del inglés *lymphoid tissue-inducer*) son ILC del grupo 3 que, además de secretar IL-17 e IL-22, expresan la linfotoxina α de la membrana y secretan TNF, citocinas que son necesarias para el desarrollo normal de los órganos linfáticos (v. capítulo 2).

### Linfocitos T y B con diversidad limitada del receptor para el antígeno

Como expondremos con mayor detalle en capítulos posteriores, la mayoría de los linfocitos T y B son componentes del sistema inmunitario adaptativo y se caracterizan por un repertorio muy diverso de especificidades frente a diferentes antígenos. No obstante, ciertas pequeñas poblaciones de linfocitos expresan receptores para el antígeno que tienen la misma estructura que la de los linfocitos T y B, pero estos receptores tienen muy poca diversidad. Estos subgrupos de linfocitos T y B pueden reconocer estructuras expresadas por muchas especies microbianas diferentes o que se encuentran con frecuencia. Los linfocitos T con una diversidad limitada del receptor para el antígeno son los linfocitos T citolíticos naturales (iNKT), los linfocitos T γδ y los linfocitos T intraepiteliales con TCR αβ (mencionados antes). Los subgrupos de linfocitos T y B pueden reconocer estructuras expresadas por muchas especies microbianas diferentes o frecuentes. Los linfocitos T con diversidad limitada del receptor para el antígeno son los linfocitos T citolíticos espontáneos invariantes (iNKT), los linfocitos T γδ y los linfocitos T intraepiteliales con TCR αβ (mencionados antes). Los subgrupos de linfocitos B que producen anticuerpos con un grupo limitado de especificidades son los linfocitos B-1 y los linfocitos B de la zona marginal. Aunque estos linfocitos T y B realizan funciones similares a las de sus correlatos con diversidad clonal, la naturaleza de sus especificidades los sitúa en una categoría especial de linfocitos, que es más semejante a la de las células de la inmunidad innata que a la de las células de la inmunidad adaptativa. Estos subgrupos especiales de linfocitos T y B se describen en los capítulos 10 y 12, respectivamente.

### Mastocitos

***Los mastocitos están presentes en la piel y el epitelio mucoso y secretan rápidamente citocinas proinflamatorias y mediadores lipídicos en respuesta a infecciones y otros estímulos. Presentamos los mastocitos en el capítulo 2.*** Recuerde que estas células contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de varios mediadores inflamatorios que se liberan cuando las células se activan, bien por productos microbianos o por un mecanismo especial dependiente de anticuerpos. El gránulo contiene aminas vasoactivas (como la histamina), que causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, y enzimas proteolíticas, que pueden matar bacterias o inactivar toxinas microbianas. Los mastocitos también sintetizan y secretan mediadores lipídicos (como las prostaglandinas) y citocinas (como el TNF). Como los mastocitos suelen localizarse junto a los vasos sanguíneos (v. fig. 2-1, *B*), el contenido liberado de sus gránulos induce rápidamente cambios en los vasos sanguíneos que promueven la inflamación aguda. Los mastocitos expresan TLR y los ligandos para TLR pueden inducir la desgranulación del mastocito. Los ratones con deficiencias de mastocitos controlan mal las infecciones bacterianas, probablemente por una alteración de las respuestas inmunitarias innatas. Los productos del mastocito también proporcionan una defensa contra los helmintos y son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas. Volveremos a una exposición detallada de los mastocitos en relación con las enfermedades alérgicas en el capítulo 20.

## RECONOCIMIENTO Y MOLÉCULAS EFECTORAS SOLUBLES DE LA INMUNIDAD INNATA

Existen varios tipos diferentes de moléculas en una forma soluble en la sangre y los líquidos extracelulares que reconocen microbios y promueven las respuestas innatas. Estas moléculas proporcionan una defensa temprana contra microorganismos patógenos presentes fuera de las células del anfitrión en algún

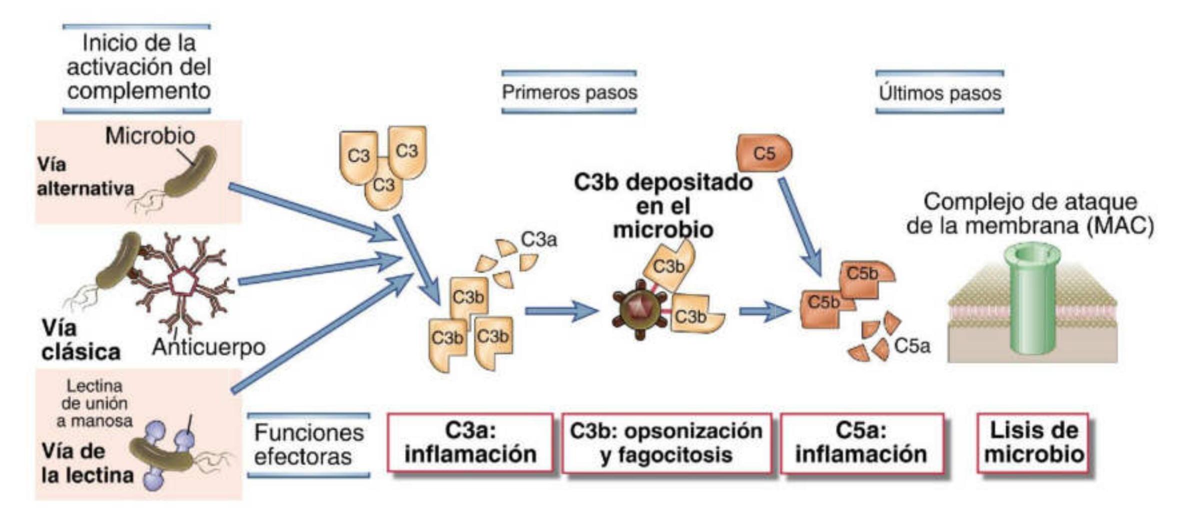



**FIGURA 4-10 Vías de activación del complemento.** La activación del sistema del complemento pueden iniciarla tres vías distintas que conducen a la producción de C3b (los primeros pasos). El C3b inicia los pasos tardíos de activación del complemento, que culminan en la producción de péptidos que estimulan la inflamación (C5a) y en el C9 polimerizado, que forma el complejo de ataque de la membrana, llamado así porque crea agujeros en la membrana plasmática. Se muestran las principales funciones de las proteínas más importantes producidas en diferentes pasos. La activación, las funciones y la regulación del sistema del complemento se exponen con mayor detalle en el capítulo 12.

estadio de sus ciclos vitales. Las moléculas efectoras solubles actúan de dos formas importantes.

- Al unirse a microbios, actúan como **opsoninas** y potencian la capacidad de los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas de fagocitar los microbios. Este es el motivo por el que las células fagocíticas expresan receptores de membrana específicos frente a las opsoninas, y estos receptores pueden mediar eficazmente la interiorización del complejo formado por la opsonina y el microbio unido.
- Tras unirse a los microbios, los mediadores solubles de la inmunidad innata promueven respuestas inflamatorias que llevan más fagocitos a los lugares de infección y pueden matar también directamente los microbios.

Las moléculas efectoras solubles se llaman a veces rama humoral de la inmunidad innata, análoga a la rama humoral de la inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos. Los principales componentes del sistema inmunitario innato humoral son el sistema del complemento, las colectinas, las pentraxinas y las ficolinas; se describen a continuación.

## El sistema del complemento

El ***sistema del complemento consta de varias proteínas plasmáticas que actúan en conjunto para opsonizar microbios, promover el reclutamiento de fagocitos en las zonas de infección y, en algunos casos, matar directamente a los microbios*** (fig. 4-10). En la activación del complemento participan cascadas proteolíticas, en las que se altera una enzima precursora inactiva, llamada cimógeno, para convertirse en una proteasa activa que escinde y con ello induce la actividad proteolítica de la siguiente proteína del complemento en la cascada. Las cascadas enzimáticas dan lugar a una tremenda amplificación de la cantidad de los productos proteolíticos que se generan. Estos productos realizan las funciones efectoras del sistema del complemento. Además del sistema del complemento, otras cascadas proteolíticas clínicamente importante son las vías de coagulación de la sangre y el sistema de la cinina-calicreína, que regula la permeabilidad vascular.

El primer paso en la activación del sistema del complemento es el reconocimiento de moléculas en las superficies microbianas, pero no en las células del anfitrión, y esto ocurre de tres formas, cada una considerada una vía distinta de activación del complemento.

- La **vía clásica,** llamada así porque se descubrió en primer lugar, usa una proteína plasmática llamada C1q para detectar anticuerpos unidos a la superficie de un microbio u otra estructura (fig. 4-11). Una vez que C1q se une a la porción Fc de los anticuerpos, dos serina proteasas asociadas, llamadas C1r y C1s, se activan e inician una cascada proteolítica que afecta a otras proteínas del complemento. La vía clásica es uno de los principales mecanismos efectores del brazo humoral de las respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 13). Las proteínas solubles del sistema inmunitario innato llamadas pentraxinas, que se exponen más adelante, pueden unirse también al C1q e iniciar la vía clásica.
- La **vía alternativa,** que se descubrió después, pero que es más antigua en la evolución filogenética que la vía clásica, se desencadena cuando una proteína del complemento llamada C3 reconoce directamente ciertas estructuras de la superficie microbiana, como el LPS bacteriano. El C3 se activa también de forma constitutiva en una solución a una concentración baja y se une a las superficies celulares, pero después se inhibe por la acción de moléculas reguladoras presentes en las células de los mamíferos. Como los microbios carecen de estas proteínas reguladoras, la activación espontánea puede amplificarse en las superficies microbianas. De este modo, esta vía puede distinguir lo propio normal de los microbios extraños en función de la presencia o falta de proteínas reguladoras.

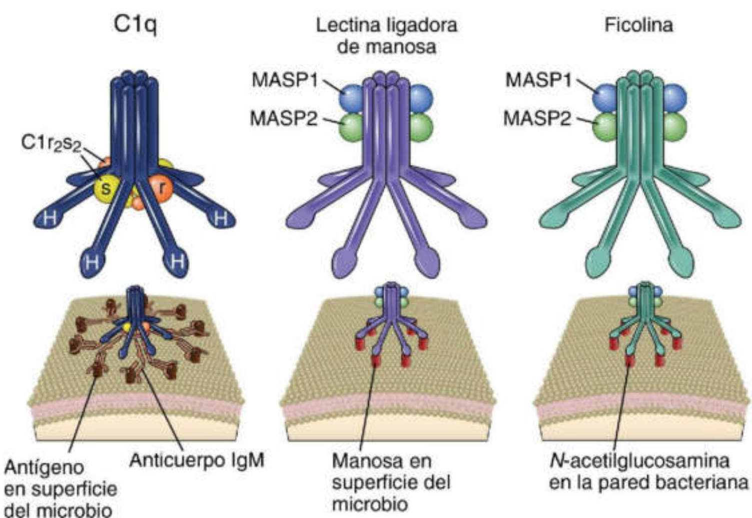



**FIGURA 4-11 C1, lectina ligadora de manosa y ficolina.** Estas tres proteínas hexaméricas homólogas pueden iniciar la activación del complemento al unirse a sus ligandos en las superficies celulares. Las cabezas globulares similares a la lectina del tipo C situadas al final de los tallos similares al colágeno en el C1q y la lectina ligadora de manosa se unen a las regiones Fc de la IgM o de la manosa en la superficie de los microbios, respectivamente. Las cabezas globulares similares al fibrinógeno de la ficolina se unen a la *N*-acetilglucosamina situada en la superficie de los microbios. La unión da lugar a cambios en la estructura tridimensional que activan la actividad de la serina proteasa de C1r y C1s, asociados a C1q, o de MASP1 y MASP2, asociados a la lectina ligadora de manosa y la ficolina.

- La **vía de la lectina** la desencadena una proteína plasmática llamada lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*), que reconoce manosas terminales en glucoproteínas y glucolípidos microbianos, similar al receptor para la manosa de las membranas del fagocito descritas antes (v. fig. 4-11). La MBL es un miembro de la familia de las colectinas (que se exponen más adelante) con una estructura hexamérica similar al componente C1q del sistema del complemento. Después de que la MBL se une a los microbios, dos cimógenos llamados MASP1 (serina proteasa 1 asociada a la manosa, o serina proteasa asociada a la lectina ligadora de manano) y MASP2, con funciones similares a C1r y C1s, se asocian a la MBL e inician los pasos proteolíticos consiguientes idénticos a la vía clásica.

***El reconocimiento de los microbios por cualquiera de las tres vías del complemento da lugar a un reclutamiento y ensamblaje secuencial de otras proteínas del complemento en complejos de proteasa*** (v. fig. 4-10). Uno de estos complejos, llamado **C3-convertasa,** escinde la proteína central del sistema del complemento, **C3,** y produce C3a y C3b. El fragmento de mayor tamaño C3b se une mediante enlaces covalentes a la superficie microbiana donde se activó la vía del complemento. El C3b sirve de opsonina que promueve la fagocitosis de los microbios. Se libera un fragmento de menor tamaño, C3a, que estimula la inflamación al actuar como sustancia quimiotáctica para los neutrófilos. El C3b se une a otras proteínas del complemento para formar una proteasa llamada **C5-convertasa,** que escinde C5, lo que genera un péptido secretado (C5a) y un fragmento de mayor tamaño (C5b) que permanece unido a la pared microbiana. El C5a también es una sustancia quimiotáctica; además, induce cambios en los vasos sanguíneos que los hacen permeables a las proteínas plasmáticas y al líquido, que salen a los lugares de infección. El C5b inicia la formación de un complejo de las proteínas del complemento C6, C7, C8 y C9, que se ensamblan en un poro de membrana, llamado **complejo de ataque de la membrana** (MAC, del inglés *membrane attack complex*), que causa la lisis de las células en que se activa el complemento.

El sistema del complemento es un componente esencial de la inmunidad innata y los pacientes con deficiencias en C3 son muy sensibles a infecciones bacterianas recurrentes, a menudo mortales. Las deficiencias génicas en la formación de MAC (el producto final de la vía clásica) aumentan la propensión frente a un número limitado de microbios, sobre todo bacterias *Neisseria,* que tienen paredes celulares finas que los hacen especialmente sensibles a la acción lítica del MAC. El sistema del complemento se expondrá con más detalle en el capítulo 13.

## Pentraxinas

Varias proteínas plasmáticas que reconocen estructuras microbianas y participan en la inmunidad innata pertenecen a la familia de las pentraxinas, que es el grupo de proteínas pentaméricas con homología estructural más antiguo en la filogenia. Miembros destacados de esta familia son las pentraxinas cortas proteína C reactiva (CRP) y amiloide sérico P (SAP), y la pentraxina larga PTX3. La CRP y el SAP se unen a diferentes especies de bacterias y hongos. Los ligandos moleculares reconocidos por la CRP y el SAP son la fosforilcolina y la fosfatidiletanolamina, respectivamente, que se encuentran en las membranas bacterianas y se exponen en las células apoptósicas. CRP, SAP y PTX3 activan el complemento al unirse a C1q e inician la vía clásica.

Las concentraciones plasmáticas de CRP son muy bajas en sujetos sanos, pero pueden aumentar hasta 1,000 veces durante las infecciones y en respuesta a otros estímulos inflamatorios. Las mayores concentraciones de CRP son el resultado de una mayor síntesis hepática inducida por las citocinas IL-6 e IL-1, que producen los fagocitos como parte de la respuesta inmunitaria innata. La síntesis hepática y las concentraciones plasmáticas de otras proteínas, como SAP y otras no relacionadas con las pentraxinas, también aumentan en respuesta a la IL-1 y la IL-6. A estas proteínas plasmáticas se les llama **reactantes de fase aguda,** porque sus concentraciones en sangre se elevan durante las reacciones inflamatorias agudas.

PTX3 la producen varios tipos celulares, como las células dendríticas, los macrófagos y las células endoteliales, en respuesta a ligandos de TLR y citocinas inflamatorias, como el TNF, pero no es un reactante de fase aguda. PTX3 también se almacena en los gránulos del neutrófilo y se libera cuando los neutrófilos mueren. PTX3 reconoce varias moléculas en los hongos y en algunas bacterias grampositivas y gramnegativas y virus, así como en las células apoptósicas. Los estudios realizados con ratones con genes inactivados revelan que PTX3 proporciona protección contra estos microbios, incluido el hongo *Aspergillus fumigatus*. PTX3 también contribuye a proteger contra el virus de la gripe.

### Colectinas y ficolinas

Las **colectinas** son una familia de proteínas triméricas o hexaméricas, en las que cada subunidad contiene una cola similar al colágeno conectada por un cuello a una cabeza de lectina (del tipo C) dependiente del calcio. Tres miembros de esta familia sirven de moléculas efectoras solubles en el sistema inmunitario innato; estos son la lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*) y las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D.

La **lectina ligadora de manosa** (MBL), que es un receptor soluble de reconocimiento del patrón que se une a glúcidos con manosa y fucosa terminales, se expuso antes en relación con la vía de la lectina de activación del complemento (v. fig. 4-11). La MBL también puede actuar como una opsonina al unirse a los microbios y potenciar su fagocitosis. Recuerde que las opsoninas se unen simultáneamente a microbios y a un receptor de superficie de las membranas del fagocito y, en el caso de MBL, el receptor de superficie se llama receptor para C1q, porque se une, además, al C1q. Este receptor media la interiorización de microbios opsonizados por MBL. El gen que codifica la MBL es polimórfico y ciertos alelos se asocian a una alteración en la formación del hexámero y una reducción de sus concentraciones sanguíneas. Las concentraciones bajas de MBL se asocian a una mayor propensión a diversas infecciones, especialmente combinadas con otras inmunodeficiencias.

La proteína A surfactante (SP-A) y la proteína D surfactante (SP-D) son colectinas con propiedades lipófilas compartidas con otros surfactantes. Se encuentran en los alvéolos pulmonares y sus principales funciones son el mantenimiento de la capacidad de expansión pulmonar y las de mediadores de las respuestas inmunitarias innatas en el pulmón. Se unen a varios microorganismos y actúan como opsoninas, lo que facilita su ingestión por los macrófagos alveolares. SP-A y SP-D también pueden inhibir directamente el crecimiento bacteriano y pueden activar a los macrófagos. Los ratones con deficiencias de SP-A y SP-D resisten mal varias infecciones pulmonares.

Las **ficolinas** son proteínas plasmáticas con una estructura similar a la de las colectinas, que poseen un dominio similar al colágeno, pero, en lugar de un dominio de lectina del tipo C, tienen un dominio de reconocimiento glucídico de tipo fibrinógeno (v. fig. 4-11). Se ha demostrado que las ficolinas se unen a varias especies de bacterias, las opsonizan y activan el complemento de una forma similar a la MBL. Los ligandos moleculares de las ficolinas son la *N*-acetilglucosamina y el ácido lipoteicoico, que forma parte de las paredes celulares de las bacterias grampositivas.

Ahora que hemos mencionado las propiedades generales y diversos componentes del sistema inmunitario innato, incluidas las células, los receptores celulares para el reconocimiento de microorganismos patógenos y el reconocimiento soluble y las moléculas efectoras, podemos considerar cómo estos diversos componentes trabajan para proteger contra los microorganismos patógenos. Las tres vías principales con las que el sistema inmunitario innato protege contra las infecciones son mediante la inducción de la inflamación, la inducción de la defensa antivírica y el estímulo de la inmunidad adaptativa.

## LA RESPUESTA INFLAMATORIA

***Una vía principal por la que el sistema inmunitario innato se enfrenta a las infecciones y a la lesión tisular es estimulando la inflamación aguda, que es la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y líquido derivados de la sangre en un tejido extravascular infectado o dañado.*** Los leucocitos y las proteínas plasmáticas circulan normalmente en la sangre y son reclutados en los lugares de infección y lesión, donde realizan varias funciones efectoras que sirven para matar microbios y comenzar la reparación del daño tisular. El leucocito más abundante que se recluta de la sangre en las zonas con una inflamación aguda es el neutrófilo, pero los monocitos sanguíneos, que se convierten en macrófagos en el tejido, cada vez destacan más a medida que pasa el tiempo y pueden convertirse en la población dominante en algunas reacciones. Entre las proteínas plasmáticas más importantes que entran en las zonas inflamatorias están las proteínas del complemento, los anticuerpos y los reactantes de fase aguda. El reparto de estos componentes sanguíneos en la zona inflamatoria depende de cambios reversibles en los vasos sanguíneos del tejido infectado o dañado. Estos cambios abarcan el aumento del flujo sanguíneo del tejido debido a la dilatación arteriolar, el aumento de la adhesividad de los leucocitos circulantes al recubrimiento endotelial de las vénulas y el aumento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas a las proteínas y el líquido plasmáticos. Todos estos cambios los inducen las citocinas y moléculas mediadoras pequeñas derivadas inicialmente de las células residentes en el tejido, como los mastocitos, los macrófagos y las células endoteliales, en respuesta al estímulo de los PAMP o DAMP. A medida que se desarrolla el proceso inflamatorio, los mediadores pueden derivar de leucocitos recién llegados y activados, y de proteínas del complemento.

La inflamación aguda puede desplegarse en minutos a horas y durar días. La inflamación crónica es un proceso que sigue a la inflamación aguda si la infección no se elimina o la lesión tisular se prolonga. Suele implicar el reclutamiento y activación de monocitos y linfocitos. Los lugares de inflamación crónica también sufren a menudo una reestructuración tisular, con angiogenia y fibrosis. Aunque los estímulos de la inmunidad innata pueden contribuir a la inflamación crónica, también puede participar el sistema inmunitario adaptativo debido a que las citocinas producidas por los linfocitos T son poderosos inductores de la inflamación (v. capítulo 10). Las descripciones detalladas de varios mediadores y las manifestaciones patológicas de la inflamación aguda y crónica pueden encontrarse en libros de texto de patología. Centraremos nuestra exposición en aspectos particulares del proceso inflamatorio agudo que tengan una relevancia amplia en las inmunidades innata y adaptativa y en las enfermedades inflamatorias inmunitarias.

**TABLA 4-4 Citocinas de la inmunidad innata**

| Citocina | Tamaño | Principal fuente celular | Principales dianas celulares y efectos biológicos |
|---|---|---|---|
| Factor de necrosis tumoral (TNF) | 17 kDa; homotrímero de 51 kDa | Macrófagos, linfocitos T | Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)<br>Neutrófilos: activación<br>Hipotálamo: fiebre<br>Músculo, grasa: catabolismo (caquexia)<br>Muchos tipos celulares: apoptosis |
| Interleucina 1 (IL-1) | Forma madura de 17 kDa; precursores de 33 kDa | Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales | Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)<br>Hipotálamo: fiebre<br>Hígado: síntesis de reactantes de fase aguda (proteínas)<br>Linfocitos T: diferenciación $T_H17$ |
| Quimiocinas (v. tabla 3-2) | 8-12 kDa | Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, fibroblastos, plaquetas | Leucocitos: quimiotaxia, activación; migración a los tejidos |
| Interleucina 12 (IL-12) | Heterodímero de 35 kDa y subunidades de 40 kDa | Macrófagos, células dendríticas | Linfocitos T: diferenciación $T_H1$<br>Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-$\gamma$, aumento de actividad citotóxica |
| Interferones del tipo I (IFN-$\alpha$, IFN-$\beta$) | IFN-$\alpha$: 15-21 kDa<br>IFN-$\beta$: 20-25 kDa | IFN-$\alpha$: macrófagos, células dendríticas plasmocitoides<br>IFN-$\beta$: fibroblastos | Todas las células: estado antivírico, aumento de expresión de clase I del MHC<br>Linfocitos NK: activación |
| Interleucina 10 (IL-10) | Homodímero de 34-40 kDa y subunidades de 18 kDa | Macrófagos, linfocitos T (sobre todo linfocitos T reguladores) | Macrófagos, células dendríticas: inhibición de producción de IL-12 y expresión de coestimuladores y moléculas de la clase II del MHC |
| Interleucina 6 (IL-6) | 19-26 kDa | Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T | Hígado: síntesis de reactantes de fase aguda (proteínas)<br>Linfocitos B: proliferación de células productoras de anticuerpos<br>Linfocitos T: diferenciación $T_H17$ |
| Interleucina 15 (IL-15) | 13 kDa | Macrófagos, otros | Linfocitos NK: proliferación<br>Linfocitos T: proliferación (linfocitos $CD8^+$ memoria) |
| Interleucina 18 (IL-18) | 17 kDa | Macrófagos | Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-$\gamma$ |
| Interleucina 23 (IL-23) | Heterodímero de subunidad única de 19 kDa y subunidad de 40 kDa de IL-12 | Macrófagos y células dendríticas | Linfocitos T: mantenimiento de linfocitos T productores de IL-17 |
| Interleucina 27 (IL-27) | Heterodímero de 28 kDa y subunidades de 13 kDa | Macrófagos y células dendríticas | Linfocitos T: diferenciación $T_H1$; inhibición de linfocitos $T_H17$<br>Linfocitos NK: síntesis de IFN-$\gamma$ |



## Las principales citocinas proinflamatorias TNF, IL-1 e IL-6

Una de las primeras respuestas del sistema inmunitario innato frente a la infección y el daño tisular es la secreción de citocinas por las células tisulares, que es fundamental para la respuesta inflamatoria aguda. Las citocinas de la inmunidad innata tienen algunas propiedades y funciones generales importantes (tabla 4-4).

- Las producen sobre todo los macrófagos tisulares y las células dendríticas, aunque otros tipos de células, como las células endoteliales y algunas epiteliales, también pueden producirlas.
- La mayoría de estas citocinas actúan sobre las células cercanas a su célula de origen (acción paracrina). En algunas infecciones graves pueden producirse suficientes citocinas para que entren en la circulación y actúen a distancia (acción endocrina).
- Diferentes citocinas tienen acciones similares o solapadas, o tienen funciones únicas. Una citocina puede estimular la producción de otras, estableciendo de este modo cascadas que amplifican la reacción o inducen nuevas reacciones.
- Las citocinas de la inmunidad innata realizan varias funciones: inducción de la inflamación, inhibición de la replicación vírica, promoción de las respuestas del linfocito T y limitación de las respuestas inmunitarias innatas. Estas funciones se describirán a continuación y más adelante en este capítulo.

Tres de las citocinas proinflamatorias más importantes del sistema inmunitario innato son el TNF, la IL-1 (que ya hemos mencionado varias veces) y la IL-6. Expondremos las principales características de estas citocinas, centrándonos, sobre todo, en el TNF y la IL-1, antes de describir su papel en la inflamación aguda.

### *Factor de necrosis tumoral*

***El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias y otros microbios infecciosos.*** El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como sustancia (factor) sérica que causaba la necrosis de los tumores, que ahora sabemos es el resultado de la inflamación y trombosis de los vasos sanguíneos tumorales. El TNF se llama también TNF-$\alpha$ para distinguirlo del TNF-$\beta$, estrechamente relacionado con él, también llamado linfotoxina.

El TNF lo producen los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos celulares. En los macrófagos, se sintetiza en forma de la proteína de membrana del tipo II no glucosilada y se expresa como homotrímero, que es capaz de unirse a una forma de receptor para el TNF. Una metaloproteinasa asociada a la membrana escinde la forma membranaria del TNF, lo que libera un fragmento polipeptídico, y tres de estos polipéptidos polimerizan para formar una proteína TNF circulante en forma de pirámide triangular (fig. 4-12). Las zonas de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

Hay dos receptores distintos para el TNF llamados tipo I (TNF-RI) y el tipo II (TNF-RII). Las afinidades del TNF por sus receptores son inusualmente bajas para una citocina, de modo que la $K_d$ es de solo $\sim 1 \times 10^{-9}$ M para la unión al TNF-RI y aproximadamente de $5 \times 10^{-10}$ M para la unión al TNF-RII. Los dos receptores para el TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores para el TNF son miembros de una gran familia de proteínas llamada superfamilia del receptor para el TNF, muchos de los cuales participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estos receptores existen en forma de trímeros en la membrana plasmática. La unión del ligando a algún miembro de la familia del receptor para el TNF, como TNF-RI, TNF-RII y CD40, lleva al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), en los dominios citoplásmicos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobre todo NF-κB y AP-1. La unión de la citocina a algunos miembros de la familia, como TNF-RI, lleva al reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. De este modo, diferentes miembros de la familia del receptor para el TNF pueden inducir la expresión génica o la muerte celular, y algunos, ambas.



**FIGURA 4-12 Estructura del receptor para el TNF con la linfotoxina unida.** La estructura de cintas muestra una imagen superior de un complejo de tres receptores para el TNF (TNF-RI) y una molécula de la citocina unida, que reveló la cristalografía de rayos X. La linfotoxina es un homotrímero en el que las tres subunidades se han coloreado de azul oscuro. El homotrímero de linfotoxina forma una pirámide de tres caras invertida, con su base en la parte superior y su vértice en la inferior. Tres moléculas de TNF-RI, de color magenta, cian y rojo, se unen a un homotrímero de linfotoxina, de modo que cada molécula de receptor interacciona con dos monómeros de linfotoxina diferentes en el complejo homotrimérico. Los enlaces disulfuro en el receptor se colorean de amarillo. El TNF es homólogo a la linfotoxina y probablemente se une a sus receptores de la misma forma. *(Tomado de Banner DW, D'Arcy A, Janes W, Gentz R, Schoenfeld HJ, Broger C, Loetscher H, Lesslauer W: Cell: crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNFβ complex: implications for TNF receptor activation,* Cell *73:431–445, 1993.)*

La producción del TNF por los macrófagos la estimulan las PAMP y DAMP. Los TLR, los NLR y los RLR pueden inducir la expresión del gen del TNF, en parte por la activación del factor de transcripción NF-κB. Muchos productos microbianos diferentes pueden inducir, por tanto, la producción de TNF. Pueden producirse grandes cantidades de esta citocina durante las infecciones por bacterias gramnegativas y grampositivas, que expresan los ligandos para el TLR, el LPS y el ácido lipoteicoico, respectivamente, y pueden liberar estas moléculas de sus paredes celulares. El choque séptico, un trastorno peligroso para la vida causado cuando las bacterias entran en el torrente sanguíneo, está mediado en gran parte por el TNF. Expondremos el choque séptico más adelante en este capítulo.

#### Interleucina 1

***La interleucina 1 (IL-1) es también un mediador de la respuesta inflamatoria aguda y tiene muchas acciones muy parecidas al TNF.*** La principal fuente celular de IL-1, como la de TNF, son los fagocitos mononucleares activados. Al contrario que el TNF, la IL-1 también la producen muchos tipos celulares aparte de los macrófagos, como los neutrófilos, las células epiteliales (p. ej., los queratinocitos) y las células endoteliales. Hay dos formas de IL-1, llamadas IL-1α e IL-1β, que tienen una homología menor del 30% entre sí, pero se unen a los mismos receptores de la superficie celular y exhiben las mismas actividades biológicas. La principal forma secretada con actividad biológica es la IL-1β.



La producción de IL-1 suele precisar dos señales distintas, una que activa la transcripción génica y la producción de un precursor polipeptídico de 33 kDa pro-IL-1β, y una segunda señal que activa al inflamasoma para que escinda mediante proteólisis al precursor para generar la proteína madura de 17 kDa IL-1β (v. fig. 4-4). Como se expuso antes en este capítulo, la transcripción del gen de la IL-1β la inducen el TLR y la vía de transmisión de señales de NLR, que activan NF-κB, mientras que la escisión de pro-IL-1β está mediada por el inflamasoma NLRP3. La IL-1 se secreta a través de una vía no clásica, porque, al contrario que la mayoría de las proteínas secretadas, ni la IL-1α ni la IL-1β tienen secuencias de señal hidrófobas para dirigir el polipéptido naciente a la membrana del retículo endoplásmico. Una posibilidad es que la IL-1 madura se active, sobre todo, cuando las células infectadas o los macrófagos activados mueran. Algunas bacterias patógenas inducen el procesamiento mediado por el inflamasoma de la IL-1β y del IL-18 en los macrófagos y la muerte celular dependiente de la caspasa 1 o de la caspasa 11 (piroptosis). El TNF también puede estimular a los fagocitos y otros tipos celulares para producir IL-1. Este es un ejemplo de una cascada de citocinas que tienen actividades biológicas análogas.

La IL-1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana llamado receptor para la IL-1 del tipo I, que se expresa en muchos tipos celulares, como las células endoteliales, las células epiteliales y los leucocitos. Este receptor es una proteína integral de la membrana que contiene un dominio Ig extracelular que se une al ligando y un dominio transductor de señales *toll*/receptor para la IL-1 (TIR) en la región citoplásmica, descrito antes en referencia al TLR. Los acontecimientos transmisores de señales que tienen lugar cuando la IL-1 se une al receptor para la IL-1 del tipo I son similares a los desencadenados por el TLR y dan lugar a la

activación de los factores de transcripción NF-κB y AP-1 (v. capítulo 7). El tipo II de receptor para la IL-1 parece incapaz de activar las señales que se producen en sentido 3'.

#### *Interleucina 6*

La IL-6 es otra citocina importante de las respuestas inflamatorias agudas que tiene efectos locales y sistémicos. Induce la síntesis hepática de otros mediadores inflamatorios en el hígado, estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea y promueve la diferenciación de linfocitos T cooperadores productores de IL-17. La IL-6 la sintetizan los fagocitos mononucleares, las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y otras células en respuesta a los PAMP y en respuesta a la IL-1 y el TNF. La IL-6 es un homodímero de la familia de citocinas polipeptídicas del tipo I (v. capítulo 7). El receptor para la IL-6 consta de una cadena polipeptídica ligadora de citocinas y una subunidad transductora de señales (llamada gp130), que también es el componente transmisor de señales de otras citocinas. El receptor para la IL-6 se conecta con una vía de transmisión de señales que activa al factor de transcripción STAT3 (v. capítulo 7).

#### *Otras citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas*

Además del TNF, la IL-1 y la IL-6, las células dendríticas y los macrófagos activados por los PAMP y los DAMP producen otras citocinas que ejercen importantes funciones en las respuestas inmunitarias innatas (v. tabla 4-4). Expondremos en este apartado las principales características de algunas de estas citocinas y sus funciones en la inmunidad innata; los interferones y las citocinas inhibidoras se expondrán más adelante en este capítulo.



***La IL-12 la secretan las células dendríticas y los macrófagos y estimula la producción de IFN-γ por los linfocitos NK y T, potencia la citotoxicidad mediada por los linfocitos NK y CTL y promueve la diferenciación de linfocitos $T_H$1.*** La IL-12 es un heterodímero unido por un enlace disulfuro de las subunidades de 35 kDa (p35) y 40 kDa (p40). La subunidad p35 es un miembro de la familia de citocinas del tipo I, y la subunidad p40 es además un componente de la citocina IL-23, que participa en la diferenciación de los linfocitos $T_H$17. Por lo tanto, los anticuerpos específicos frente al p40 bloquean la IL-12 y la IL-23 y de este modo inhibe el desarrollo dependiente de la IL-12 de los linfocitos $T_H$1 y el desarrollo dependiente de la IL-23 de los linfocitos $T_H$17. Estos anticuerpos están aprobados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis, que se deben a citocinas $T_H$1 y/o $T_H$17.

Las principales fuentes de IL-12 son las células dendríticas activadas y los macrófagos. Muchas células parecen sintetizar la subunidad p35, pero los macrófagos y las células dendríticas son los principales tipos de células que producen el componente p40 y por lo tanto la citocina con actividad biológica. Durante las reacciones inmunitarias innatas frente a los microbios, la IL-12 se produce en respuesta frente a los TLR y otros receptores de señal de reconocimiento del patrón inducida por muchos estímulos microbianos, como el LPS bacteriano o el ácido lipoteicoico y las infecciones víricas. El IFN-γ producido por los linfocitos NK o los linfocitos T también estimula la producción de IL-12, lo que contribuye a formar un asa de retroalimentación positiva.

El receptor para la IL-12 (IL-12R) es un heterodímero compuesto de las subunidades β1 y β2, que pertenecen a la familia de receptores para citocinas del tipo I. Ambas cadenas son necesarias para la unión con alta afinidad de la IL-12 y para la producción de señales, lo que activa al factor de transcripción STAT4. La expresión de la cadena β2 del receptor para la IL-12 se potencia por el IFN-γ, cuya producción estimula la IL-12. Este es otro ejemplo de un asa de amplificación positiva en las respuestas inmunitarias. Los estudios realizados con ratones con los genes inactivados y el fenotipo de pacientes poco frecuentes con mutaciones en el receptor para IL-12 apoyan la conclusión de que la IL-12 es importante para la producción de IFN-γ por los linfocitos NK y los linfocitos T y para la resistencia del anfitrión frente a bacterias intracelulares y algunos virus. Por ejemplo, se han descrito pacientes con mutaciones en la subunidad β1 del receptor para la IL-12, y son muy proclives a las infecciones por bacterias intracelulares, sobre todo *Salmonella* y micobacterias atípicas. La IL-12 secretada por las células dendríticas durante la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+ vírgenes promueve su diferenciación en el subgrupo $T_H$1 de linfocitos T cooperadores, que son importantes para la defensa frente a las infecciones intracelulares (v. capítulo 10). Esta es una forma clave por la que la inmunidad innata moldea las respuestas inmunitarias adaptativas.

La **IL-18** refuerza las funciones de los linfocitos NK, de forma similar a la IL-12. Recuerde que la producción de IL-18, como la de IL-1, depende del inflamasoma. Además, como la IL-1, la IL-18 se une a un receptor que envía señales a través de un dominio TIR.

La **IL-15** realiza funciones importantes de estímulo del crecimiento y de la supervivencia de los linfocitos NK y de los linfocitos T. La IL-15 tiene una estructura homóloga a la IL-2, un factor de crecimiento del linfocito T, y el receptor heterotrimérico para la IL-15 comparte dos subunidades con el receptor para la IL-2. Una característica interesante de la IL-15 es que puede expresarse en la superficie celular unida a la cadena α de su receptor y de esta forma puede presentarse a las células cercanas y estimularlas para que expresen un receptor compuesto de las otras dos cadenas (β y γ). La IL-15 presentada de esta forma por las células dendríticas a los linfocitos NK en los ganglios linfáticos activa las vías transmisoras de señales que promueven la producción de IFN-γ por el linfocito NK. La IL-15 también sirve de factor de supervivencia para los linfocitos NK y T CD8+ memoria.

La IL-25 y la IL-33 son citocinas sin relación estructural que estimulan a las ILC del grupo 2, los linfocitos $T_H$2 y los mastocitos para que produzcan IL-4, IL-5 e IL-13. Las últimas citocinas son importantes para la defensa frente a los helmintos, pero también contribuyen a las enfermedades alérgicas.

## Reclutamiento de leucocitos en los lugares de infección

El reclutamiento de un gran número de neutrófilos, seguido de monocitos, de la sangre hacia los tejidos suele formar parte de la respuesta inflamatoria aguda a las infecciones y la lesión tisular. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6, y las quimiocinas, que se secretan en los lugares de infección o lesión tisular, tienen múltiples efectos sobre las células endoteliales vasculares, los leucocitos y la médula ósea, que juntos aumentan el reparto local de células que pueden combatir las infecciones y reparar los tejidos (v. fig. 3-3). El reclutamiento de leucocitos se describió en el capítulo 3 y solo se considerará aquí brevemente.

***El TNF y la IL-1 inducen a las células endoteliales de las vénulas poscapilares a expresar la selectina E y a aumentar su expresión de ICAM-1 y VCAM-1, los ligandos de las integrinas del leucocito.*** Estos cambios en la expresión de la molécula de adhesión endotelial son el resultado de la activación por parte

de TNF e IL-1 de factores de transcripción, incluido NF-κB, lo que lleva a la transcripción de nuevos genes de adhesión molecular. También se induce la expresión de selectina P en las células endoteliales venulares en los lugares de infección y lesión tisular, pero en gran parte esto se debe a los efectos de la histamina y la trombina, que estimulan la rápida movilización de la selectina P almacenada en los gránulos de la célula endotelial hacia la superficie celular.

***El TNF y la IL-1 también estimulan a varias células para que secreten quimiocinas, como CXCL1 y CCL2, que se unen a receptores situados en los neutrófilos y los monocitos, respectivamente, aumentan la afinidad de las integrinas del leucocito por sus ligandos y estimulan el movimiento dirigido de los leucocitos.*** El resultado de la mayor expresión de selectina, integrina y quimiocina es un aumento de la adhesión del neutrófilo y del monocito a las células endoteliales y la transmigración a través de la pared vascular. Los leucocitos que se acumulan en los tejidos componen un infiltrado inflamatorio. Las acciones del TNF sobre el endotelio y los leucocitos son fundamentales para las respuestas inflamatorias locales frente a los microbios. Si hay cantidades inadecuadas de TNF (p. ej., en pacientes tratados con fármacos que bloquean el TNF o en ratones con los genes del TNF inactivados), una consecuencia puede ser que no se contengan las infecciones.

Además, el TNF, la IL-1 y la IL-6 producidos en los lugares inflamatorios pueden entrar en la sangre y llegar a la médula ósea, donde potencian la producción de neutrófilos a partir de progenitores de la médula ósea, habitualmente mediante la acción en concierto con el factor estimulador de colonias. De esta forma, estas citocinas aumentan el aporte de células que puedan reclutarse en los lugares de infección.

## Ingestión y muerte de microbios por los fagocitos activados

***Los neutrófilos y los macrófagos que se reclutan en los lugares de infección ingieren los microbios en las vesículas mediante el proceso de fagocitosis y los destruyen*** (fig. 4-13). La fagocitosis es un proceso activo de engullido de partículas grandes (> 0.5 μm de diámetro) en las vesículas que precisa energía. Las vesículas fagocíticas se fusionan con los lisosomas, donde se destruyen las partículas ingeridas y, de esta forma, se aíslan del resto de la célula los mecanismos de lisis, que podrían dañar al fagocito.

***Los neutrófilos y los macrófagos expresan receptores que reconocen de forma específica microbios, y la unión de los microbios a estos receptores es el primer paso en la fagocitosis.*** Algunos de estos receptores son receptores para el reconocimiento del patrón molecular, como las lectinas del tipo C y los receptores basurero, que hemos expuesto antes. Los receptores para el reconocimiento del patrón pueden contribuir a la fagocitosis solo de microorganismos que expresen patrones moleculares

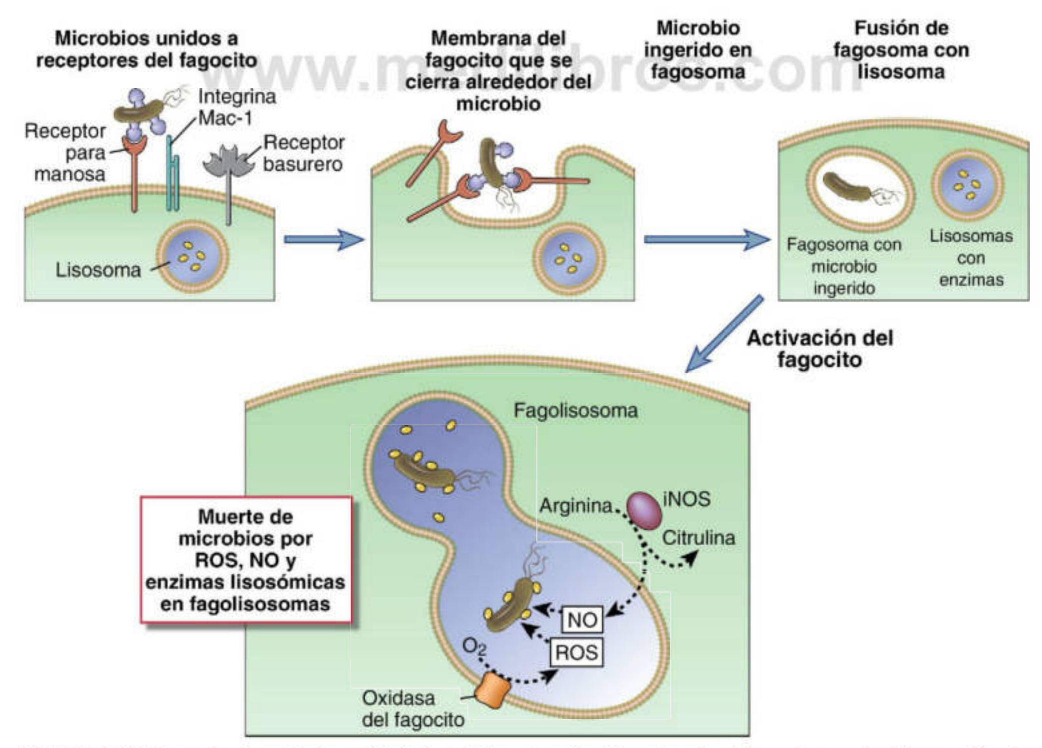



**FIGURA 4-13 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios.** Los microbios pueden ser ingeridos por diferentes receptores de membrana de los fagocitos; algunos se unen directamente a los microbios y otros se unen a microbios opsonizados. (Observe que la integrina Mac-1 se une a microbios opsonizados con proteínas del complemento, no mostrado.) Los microbios se interiorizan en los fagosomas, que se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas, donde los microbios mueren por la acción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y por enzimas proteolíticas. *iNOS*, óxido nítrico sintasa inducible; *NO*, óxido nítrico; *ROS*, especies reactivas del oxígeno.

particulares, como la manosa para el receptor de la manosa. Los fagocitos también tienen receptores de afinidad alta para ciertas opsoninas, como las moléculas de anticuerpo, las proteínas del complemento y las lectinas plasmáticas; estos receptores son fundamentales para la fagocitosis de muchos microbios diferentes que están cubiertos de opsoninas. Uno de los sistemas más eficientes para opsonizar microbios es cubrirlos con anticuerpos. Los fagocitos expresan receptores para el Fc de afinidad alta llamados FcγRI específicos frente a un tipo de anticuerpo llamado IgG (v. capítulo 13). De este modo, si un sujeto responde a una infección produciendo anticuerpos IgG contra los antígenos microbianos, las moléculas de IgG se unen a estos antígenos, los extremos Fc de los anticuerpos unidos pueden interactuar con el FcγRI en los fagocitos y el resultado final es la fagocitosis eficiente de los microbios. La fagocitosis dependiente de anticuerpos ilustra un nexo entre la inmunidad innata y la adaptativa: los anticuerpos son un producto del sistema inmunitario adaptativo (linfocitos B) que conecta con las células efectoras del sistema inmunitario innato (fagocitos) para realizar sus funciones protectoras.

Una vez que un microbio o una partícula se unen a receptores del fagocito, la membrana plasmática en la región de los receptores comienza a redistribuirse y extiende una proyección en forma de copa alrededor del microbio. Cuando la copa membranaria que sobresale se extiende más allá del diámetro de la partícula, el extremo de la copa se cierra sobre ella y separa el interior de la copa para formar una vesícula intracelular de afuera para dentro (v. fig. 4-13). Esta vesícula, llamada fagosoma, contiene la partícula extraña ingerida y se desprende de la membrana plasmática. Los receptores de la superficie celular también producen señales activadoras que estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos. Los microbios fagocitados se destruyen, como se describirá a continuación; al mismo tiempo, se generan péptidos a partir de las proteínas microbianas que se presentan a los linfocitos T para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 6).

***Los neutrófilos y los macrófagos activados matan los microbios fagocitados mediante la acción de moléculas microbicidas presentes en los fagolisosomas*** (v. fig. 4-13). Las señales procedentes de varios receptores, incluidos los receptores de reconocimiento del patrón (como los TLR), los receptores para opsoninas (como los receptores para el Fc y el C3) y los receptores para citocinas (sobre todo IFN-γ) actúan en conjunto para activar a los fagocitos para que maten los microbios ingeridos. La fusión de las vacuolas fagocíticas (fagosomas) con los lisosomas da lugar a la formación de fagolisosomas, donde se concentran la mayoría de los mecanismos microbicidas. Se sabe que tres clases de moléculas microbicidas son las más importantes.

- ***Especies reactivas del oxígeno.*** Los macrófagos y los neutrófilos activados convierten el oxígeno molecular en especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*), que son sustancias oxidantes muy reactivas que destruyen los microbios (y otras células). El principal sistema generador de radicales libres es el sistema de la oxidasa del fagocito. La oxidasa del fagocito es una enzima compuesta de múltiples subunidades que se ensambla en los fagocitos activados, sobre todo, en la membrana fagolisosómica. La oxidasa del fagocito la activan muchos estímulos, como el IFN-γ y señales del TLR. La función de esta enzima es reducir el oxígeno molecular en ROS como los radicales superóxido, con la intervención como cofactor de la forma reducida del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). El superóxido se transforma por acción enzimática en peróxido de hidrógeno, que utiliza la enzima mieloperoxidasa para convertir iones normalmente no reactivos en ácidos hipoalúricos reactivos, que son tóxicos para las bacterias. El proceso por el cual se producen las ROS se llama **estallido respiratorio,** porque se produce durante el consumo de oxígeno (respiración celular). Aunque a la generación de ROS tóxicas se la considera con frecuencia la principal función de la oxidasa del fagocito, otra función de la enzima es producir las condiciones dentro de las vacuolas fagocíticas necesarias para que actúe la enzima proteolítica, como se expuso antes. La oxidasa actúa como una bomba de electrones, que genera un gradiente electroquímico a través de la membrana vacuolar, que se ve compensado por un movimiento de iones hacia la vacuola. El resultado es un aumento del pH y de la osmolaridad dentro de la vacuola, que es necesario para la actividad de la elastasa y la catepsina G. Una enfermedad llamada **enfermedad granulomatosa crónica** se debe a una deficiencia hereditaria de uno de los componentes de la oxidasa del fagocito; esta deficiencia afecta a la capacidad de los neutrófilos de matar ciertas especies de bacterias grampositivas (v. capítulo 21).
- ***Óxido nítrico.*** Además de las ROS, los macrófagos producen especies reactivas del nitrógeno, sobre todo óxido nítrico (NO), por la acción de una enzima llamada óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La iNOS es una enzima citosólica que falta en los macrófagos en reposo, pero puede inducirse en respuesta a productos microbianos que activan el TLR, en especial combinados con IFN-γ. La iNOS cataliza la conversión de arginina en citrulina y libera el gas óxido nítrico, que es gas difusible. Dentro de los fagolisosomas, el óxido nítrico puede combinarse con peróxido o superóxido de hidrógeno, generados por la oxidasa del fagocito, para producir radicales de peroxinitrito muy reactivos, que pueden matar microbios. La función cooperadora y redundante de las ROS y del óxido nítrico se demuestra por el hallazgo de que los ratones con genes inactivados que carecen de la iNOS y de la oxidasa del fagocito son más proclives a las infecciones bacterianas que los animales que solo carecen de la oxidasa del fagocito o de la iNOS.
- ***Enzimas proteolíticas.*** Los neutrófilos y los macrófagos activados producen varias enzimas proteolíticas en el fagolisosoma que destruyen los microbios. Una de las enzimas importantes de los neutrófilos es la elastasa, una proteasa de serina de amplio espectro que se sabe necesaria para matar muchos tipos de bacterias. Otra enzima importante es la catepsina G. Los estudios con ratones con genes anulados han confirmado la necesidad esencial de estas enzimas para que el fagocito mate las bacterias.

***Los neutrófilos también matan a los microbios expulsando su ADN y el contenido de sus gránulos, que forman hebras extracelulares en las que quedan atrapados las bacterias y los hongos y mueren.*** El contenido expulsado, que se llama **trampas extracelulares del neutrófilo** (NET, del inglés *neutrophil extracellular traps*), está compuesto de hebras de ADN e histonas a las cuales se unen elevadas concentraciones del contenido antimicrobiano del gránulo, incluida la lisozima, la elastasa y las defensinas. Las NET se forman cuando los neutrófilos están unidos a la matriz tisular por la integrina Mac-1,

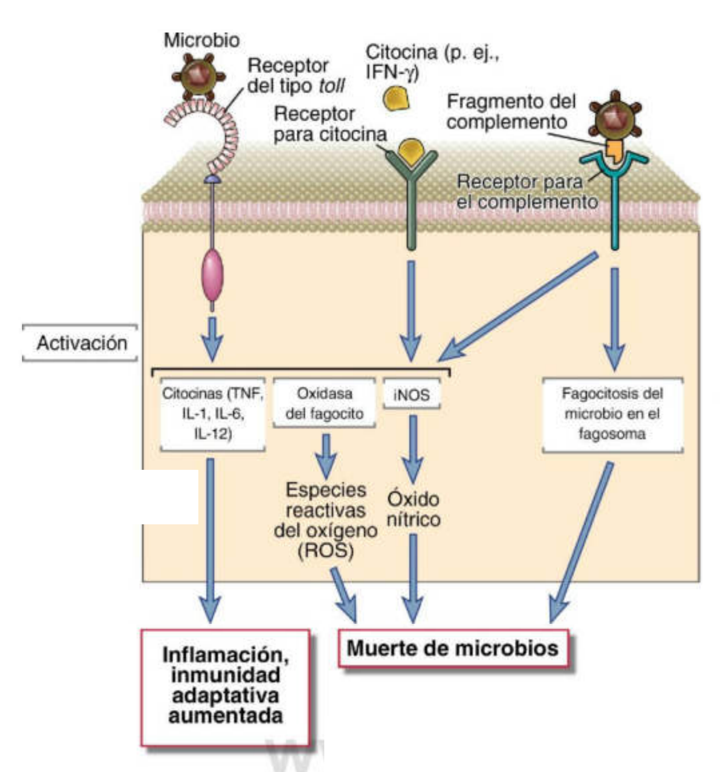



**FIGURA 4-14 Funciones de los macrófagos.** Los macrófagos se activan por productos microbianos como el LPS y por el IFN-γ derivado del linfocito NK. El proceso de activación del macrófago lleva a la activación de los factores de transcripción, la transcripción de varios genes y la síntesis de proteínas que median las funciones de estas células. En la inmunidad adaptativa celular, los macrófagos se activan por estímulos procedentes de los linfocitos T (ligando de CD40 e IFN-γ) y responden prácticamente de la misma forma (v. fig. 10-7). Los macrófagos también pueden activarse por otras señales para promover la reparación tisular y la fibrosis *(no mostrado)*.

y son activados por productos microbianos. La extrusión de los contenidos nucleares durante la formación de NET conduce a la muerte celular de neutrófilos.

### *Otras funciones de los macrófagos activados*

Además de matar los microbios fagocitados, los macrófagos sirven en otras muchas funciones en la defensa contra las infecciones (fig. 4-14). Varias de estas funciones están mediadas por las citocinas que los macrófagos producen. Ya hemos descrito cómo el TNF, la IL-1 y las quimiocinas sintetizadas por los fagocitos potencian las reacciones inflamatorias frente a los microbios y atraen más leucocitos y proteínas plasmáticas. Algunos macrófagos activados también producen factores de crecimiento para los fibroblastos y las células endoteliales que participan en la reestructuración de los tejidos tras las infecciones y la lesión. La función de los macrófagos en la inmunidad celular se describe en el capítulo 10.

Los macrófagos pueden activarse de diferentes formas, que favorecen funciones microbicidas y proinflamatorias, o por el contrario, las funciones reparativas y antiinflamatorias. Estos diferentes tipos de activación del macrófago, llamados clásica y alternativa respectivamente, se expondrán con mayor detalle en el capítulo 10.

## Consecuencias sistémicas y patológicas de la inflamación

***El TNF, la IL-1 y la IL-6 producidos durante la respuesta inmunitaria innata a la infección o el daño tisular tienen efectos sistémicos que contribuyen a la defensa del anfitrión y son responsables de muchos de las manifestaciones clínicas de la infección y de enfermedades inflamatorias*** (fig. 4-15).

- ***El TNF y la IL-6 actúan sobre el hipotálamo para inducir un aumento de la temperatura corporal (fiebre).*** A estas citocinas se las llama, por tanto, pirógenos endógenos (es decir, sustancias del anfitrión que producen fiebre, para distinguirlas del LPS, que se consideraba un pirógeno exógeno [derivado del microbio]). Esta distinción tiene ante todo relevancia histórica, porque ahora sabemos que incluso el LPS induce fiebre por la producción de las citocinas TNF e IL-1. El TNF y la IL-1 inducen la fiebre aumentando la síntesis de prostaglandinas en las células hipotalámicas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre mediante el bloqueo de esta acción de las citocinas. La función de la fiebre en la defensa del anfitrión se comprende poco, pero podrían relacionarse con un aumento de las funciones metabólicas de las células inmunitarias, una afectación de las funciones metabólicas de los microbios y cambios en el comportamiento del anfitrión febril que reducen el riesgo de empeorar las infecciones y la lesión.
- ***La IL-1 y la IL-6 inducen a los hepatocitos a producir reactantes de fase aguda, como la CRP, la SAP y el fibrinógeno, que se vierten en la sangre.*** Las concentraciones altas de reactantes de fase aguda se usan con frecuencia en la clínica como signos de infección u otros procesos inflamatorios. Las pentraxinas CRP y SAP desempeñan funciones protectoras en las infecciones, como expusimos antes en este capítulo, y el fibrinógeno, el precursor de la fibrina, contribuye a la homeostasis y la reparación del tejido.

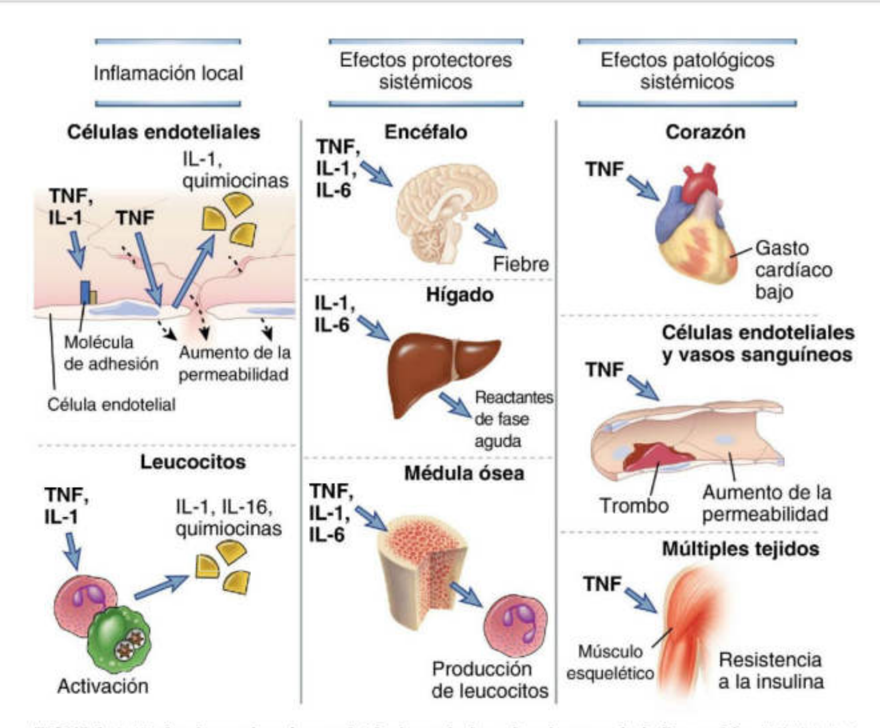



**FIGURA 4-15 Acciones locales y sistémicas de las citocinas en la inflamación.** El TNF, la IL-1 y la IL-6 tienen múltiples efectos inflamatorios locales y sistémicos. El TNF y la IL-1 actúan sobre los leucocitos y el endotelio para inducir la inflamación aguda, y ambas citocinas inducen la expresión de IL-6 en los leucocitos y otros tipos celulares. El TNF, la IL-1 y la IL-6 median los efectos sistémicos protectores de la inflamación, como la inducción de fiebre, la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y el aumento de la producción de leucocitos en la médula ósea. El TNF sistémico puede causar otras anomalías patológicas que llevan al choque séptico, como la reducción de la función cardíaca, la trombosis, la fuga capilar y alteraciones metabólicas debidas a la resistencia a la insulina.

***En las infecciones graves, el TNF puede producirse en grandes cantidades y causar alteraciones clínicas y patológicas.*** Si el estímulo para la producción de citocinas es suficientemente fuerte, la cantidad de TNF puede ser tan grande que entre en el torrente sanguíneo y actúe en lugares alejados (v. fig. 4-15). Las principales acciones sistémicas del TNF son las siguientes:

- El TNF inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, lo que provoca una reducción acentuada de la presión arterial o choque.
- El TNF provoca trombosis intravascular, sobre todo como resultado de la deficiencia de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. El TNF estimula la expresión en la célula endotelial del factor tisular, un potente activador de la coagulación, e inhibe la expresión de trombomodulina, un inhibidor de la coagulación. Las alteraciones endoteliales se exacerban con la activación de los neutrófilos, lo que lleva a la formación de tapones vasculares por estas células. La capacidad de esta citocina de causar una necrosis de tumores, que es la base de su nombre, es, sobre todo, el resultado de la trombosis de los vasos sanguíneos tumorales.
- La producción prolongada de TNF causa una pérdida de células musculares y adipocitos, lo que se llama caquexia. Esta emaciación se debe a la supresión del apetito inducida por el TNF y a una menor síntesis de lipoproteína lipasa, una enzima necesaria para la liberación de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas circulantes de modo que puedan usarlos los tejidos.

Una complicación de la septicemia bacteriana grave es un síndrome llamado **choque séptico,** que puede deberse al LPS liberado por las bacterias gramnegativas (en cuyo caso se llama choque endotóxico) o al ácido lipoteicoico liberado por las bacterias grampositivas. El choque séptico se caracteriza por colapso vascular, coagulación intravascular diseminada y trastornos metabólicos. Este síndrome se debe a la producción de señales por el TLR inducidas por el LPS o el ácido lipoteicoico, que lleva a la producción de TNF y otras citocinas, como IL-12, IFN-γ e IL-1. La concentración sérica de TNF puede predecir el resultado de las infecciones bacterianas graves. El choque séptico puede reproducirse en animales experimentales mediante la administración de LPS, ácido lipoteicoico o TNF. Los antagonistas del TNF pueden evitar la muerte en modelos experimentales, pero los ensayos clínicos con anticuerpos anti-TNF o receptores solubles para el TNF no han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con septicemia. Se desconoce la causa de este fracaso terapéutico, pero puede deberse a otras citocinas que induzcan las mismas respuestas que el TNF.

Un síndrome similar al choque séptico puede surgir como una complicación de trastornos no infecciosos, como quemaduras graves, traumatismos, pancreatitis y otros trastornos graves. A esto se le ha llamado síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

***La inflamación aguda puede causar una lesión tisular, porque los mecanismos efectores que usan los fagocitos para matar a los microbios también son tóxicos para los tejidos del anfitrión.*** Las enzimas proteolíticas y las especies reactivas del oxígeno producidas por los fagocitos que se acumulan en la zona de infección pueden dañar las células del anfitrión y degradar la matriz extracelular si se generan en cantidades grandes, especialmente si los microbios se resisten a morir y continúan estimulando las respuestas inmunitarias innatas. De hecho, parte de las alteraciones causadas por las infecciones se deben a las respuestas inflamatorias y no a efectos tóxicos directos de los microbios. La inflamación aguda también provoca una lesión tisular en el marco de las enfermedades autoinmunes, en cuyo caso se acumulan neutrófilos y macrófagos, y se activan secundariamente a la estimulación del sistema inmunitario adaptativo por antígenos propios (v. capítulo 15). Como en la inflamación inducida por las infecciones, el TNF, la IL-1, la IL-6 y la IL-12 son los inductores clave de la inflamación en las enfermedades autoinmunes. Los antagonistas contra todas estas citocinas o sus receptores se utilizan en la clínica o en ensayos para reducir la inflamación en los pacientes con enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis.

## LA RESPUESTA ANTIVÍRICA

***La principal forma que tiene el sistema inmunitario innato de enfrentarse a las infecciones víricas es induciendo la expresión de interferones del tipo I, cuya acción más importante es inhibir la replicación vírica.*** En la primera parte del capítulo hemos expuesto cómo varios de los receptores para el reconocimiento del patrón molecular, como algunos TLR, NLR, RLR y STING generan señales que estimulan la expresión de los genes del IFN-α y el IFN-β en muchos tipos celulares diferentes. Estas células secretan interferones del tipo I, que actúan sobre otras células para evitar la propagación de la infección vírica. En este apartado, describiremos las principales propiedades de los interferones del tipo I y los efectos antivíricos de estas citocinas.

***Los interferones del tipo I son una gran familia de citocinas con una estructura relacionada que median la respuesta inmunitaria innata temprana a las infecciones víricas.*** El término interferón deriva de la capacidad de estas citocinas de interferir con la infección vírica. Hay muchos interferones del tipo I, todos con una homología estructural considerable, que son codificados por genes situados en un solo grupo en el cromosoma 9. Los interferones del tipo I más importantes en la defensa frente a los virus son el IFN-α (que en realidad abarca 13 proteínas diferentes muy relacionadas) y el IFN-β, que es una sola proteína. Las células dendríticas plasmocitoides son las principales fuentes de IFN-α, pero también pueden producirla los fagocitos mononucleares. El IFN-β lo producen muchos tipos celulares. Los estímulos más potentes de la síntesis del interferón del tipo I son los ácidos nucleicos víricos. Recuerde que los receptores del tipo RIG y las sondas de ADN en el citosol y los TLR 3, 7, 8 y 9 en las vesículas endosómicas reconocen ácidos nucleicos víricos e inician vías de transmisión de señales que activan a la familia de factores de transcripción del IRF, lo que induce la expresión de los genes del interferón del tipo I (fig. 4-16).

El receptor para los interferones del tipo I, que se une a IFN-α e IFN-β, es un heterodímero de dos polipéptidos con una estructura similar, IFNAR1 e IFNAR2, que expresan todas las células nucleadas. Este receptor envía señales que activan los factores de transcripción STAT1, STAT2 e IRF9, lo que induce la expresión de varios genes diferentes cuyos productos proteínicos tienen los siguientes efectos en la defensa antivírica:

- ***Los interferones del tipo I, que inducen señales a través del receptor para el interferón del tipo I, activan la transcripción de varios genes que confieren a las células una resistencia frente a la infección vírica, lo que se llama estado antivírico*** (fig. 4-17). Los genes inducidos por el interferón del tipo I son la proteína cinasa de serina/treonina activada por ARN bicatenario (PKR), que bloquea la transcripción y traducción víricas, y la 2′,5′ oligoadenilato sintetasa y la ARNasa, que promueven la degradación del ARN vírico. La acción antivírica del interferón del tipo I es, sobre todo, una acción paracrina en la que una célula con una infección vírica secreta interferón que actúa sobre células vecinas que aún no se han infectado y las protege. Los efectos de los interferones del tipo I no son específicos de la expresión génica vírica, y parte de la capacidad de estas citocinas de bloquear la propagación de la infección se debe a su toxicidad para las células del anfitrión cercanas a las células infectadas. El interferón secretado por una célula infectada también puede actuar de forma autocrina para inhibir la replicación vírica en esa célula.
- ***Los interferones del tipo I provocan el secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos, lo que maximiza sus oportunidades de encontrarse con los antígenos microbianos.*** El mecanismo de este efecto de los interferones del tipo I es la inducción de una molécula en los linfocitos, llamada CD69, que forma un complejo con el receptor para la 1-fosfato de esfingosina (S1P) S1PR1 y reduce su expresión en la superficie. Recuerde del capítulo 3 que la salida del linfocito de los tejidos linfáticos depende de la unión de S1P a S1PR1. Por tanto, la disminución de S1PR1 inhibe esta salida y mantiene los linfocitos en los órganos linfáticos.
- ***Los interferones del tipo I aumentan la citotoxicidad de los linfocitos NK y de los CTL $CD8^+$, y promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en el subgrupo $T_H1$ de linfocitos T cooperadores.*** Estos efectos de los interferones del tipo I aumentan las inmunidades innata y adaptativa contra las infecciones intracelulares, incluidos los virus y algunas bacterias.
- ***Los interferones del tipo I aumentan la expresión de moléculas de la clase I del MHC y con ello aumentan la probabilidad de que células infectadas por virus sean reconocidas y lisadas por los CTL $CD8^+$.*** Los CTL $CD8^+$ específicos frente a virus reconocen péptidos derivados de proteínas víricas unidas a moléculas de la clase I del MHC situadas en la superficie de las células infectadas. (Expondremos los detalles del reconocimiento por parte del linfocito T del péptido-MHC y la lisis de las células por los CTL en los capítulos 6 y 11.) Por tanto, al aumentar la cantidad de la clase I MHC sintetizada por una célula con una infección vírica, los interferones del tipo I aumentarán el número de complejos péptido vírico-clase I del MHC en la superficie celular que el CTL puede ver y a los que puede responder. El resultado final es la muerte de las células que apoyan la replicación de los virus, que es necesaria para erradicar las infecciones víricas.

De este modo, las principales actividades del interferón del tipo I se desarrollan en concierto para combatir las infecciones

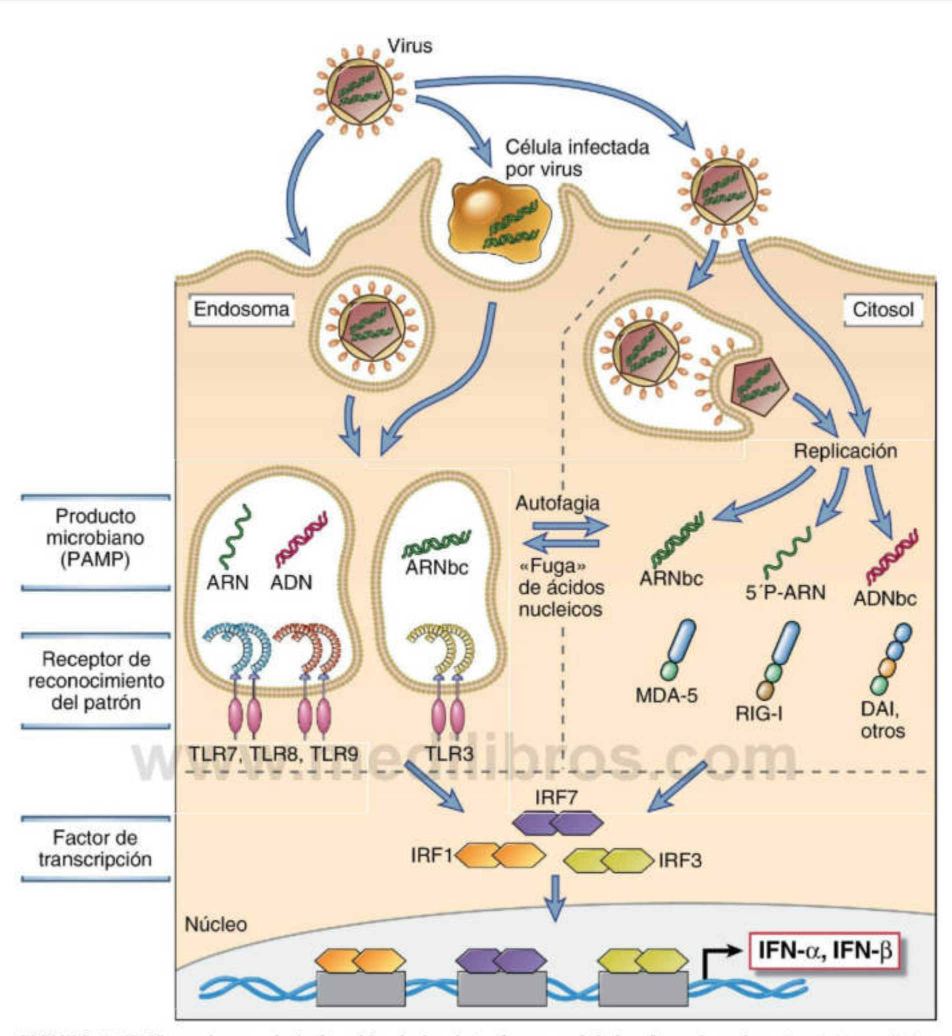




**FIGURA 4-16 Mecanismos de inducción de los interferones del tipo I por los virus.** Los ácidos nucleicos y las proteínas víricas son reconocidos por varias familias de receptores celulares (TLR, la familia de receptores citosólicos del tipo RIG o RLR, que comprende MDA-5, RIG-I, DAI y otros, y los detectores citosólicos del ADN), que activan los factores de transcripción (proteínas IRF) que estimulan la producción de los interferones del tipo I IFN-α e IFN-β.

víricas. Los ratones con genes inactivados que carecen del receptor para los interferones del tipo I son proclives a las infecciones víricas. El IFN-α se utiliza en la clínica como fármaco antivírico en ciertas formas de hepatitis vírica. El IFN-α también se utiliza en el tratamiento de algunos tumores, quizás porque activa a los CTL o inhibe la proliferación celular. El IFN-β se utiliza como tratamiento de la esclerosis múltiple, pero el mecanismo de su efecto beneficioso en esta enfermedad es desconocido.

***La protección contra los virus se debe, en parte, a la activación de vías intrínsecas de muerte apoptósica en las células infectadas y al aumento de la sensibilidad a los inductores extrínsecos de la apoptosis.*** Las proteínas víricas sintetizadas en las células infectadas pueden estar mal plegadas, y su acumulación desencadena una respuesta a esas proteínas que puede culminar en la apoptosis de las células infectadas si no se corrige tal acumulación. Además, las células infectadas por virus están hipersensibilizadas a la apoptosis inducida por el TNF. Las células dendríticas plasmocitoides y los macrófagos producen abundante TNF en respuesta a las infecciones víricas, además de interferones del tipo I. El receptor del TNF del tipo I se une a vías de muerte proinflamatorias y proapoptósicas. La vía dominante que se activa tras la unión del TNF depende del estado de la síntesis de proteínas en las células reactivas, y la infección vírica puede desviar este equilibrio hacia la apoptosis.

## ESTIMULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

***La respuesta inmunitaria innata proporciona señales que actúan en concierto con el antígeno para estimular la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B específicos frente al antígeno.*** Igual que la respuesta inmunitaria innata

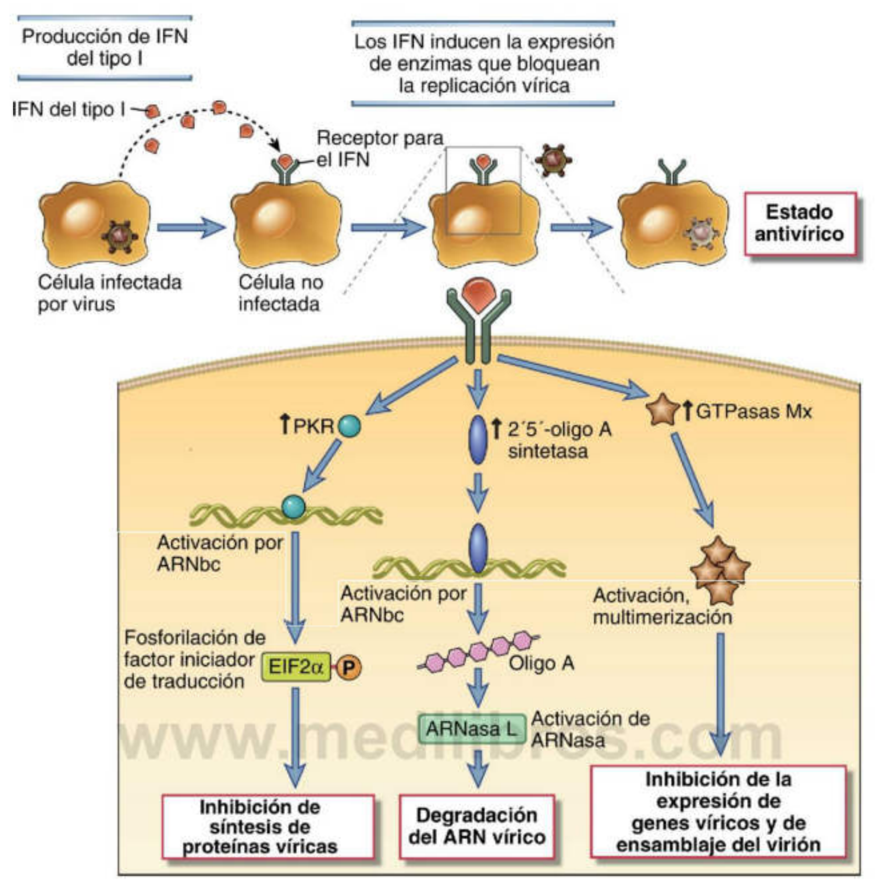




**FIGURA 4-17 Acciones biológicas de los interferones del tipo I.** Los interferones del tipo I (IFN-α, IFN-β) los producen células infectadas por virus en respuesta a señales intracelulares de los TLR y otros detectores del ARN vírico. Los interferones del tipo I se unen a receptores situados en células vecinas no infectadas y activan las vías de transmisión de señales JAK-STAT, que inducen la expresión de genes cuyos productos interfieren con la replicación vírica. Los interferones del tipo I también se unen a receptores situados en las células infectadas e inducen la expresión de genes cuyos productos aumentan la propensión de la célula a la muerte mediada por los CTL. *PKR*, proteína cinasa activada por ARN bicatenario.

proporciona la defensa inicial contra los microbios, también pone en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa. La activación de los linfocitos requiere dos señales diferentes, la primera el antígeno y la segunda las moléculas que se producen durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios o células dañadas (fig. 4-18). Esta idea se llama **hipótesis de las dos señales** en la activación del linfocito. La necesidad del antígeno (también llamada señal 1) asegura que la respuesta inmunitaria que surge sea específica. La necesidad de estímulos adicionales desencadenados por las reacciones inmunitarias innata a los microbios (señal 2) asegura que se induzcan respuestas inmunitarias adaptativas cuando haya una infección peligrosa y no cuando los linfocitos reconozcan antígenos inocuos, como los antígenos propios. Las moléculas producidas durante las reacciones inmunitarias innatas que actúan como segundas señales para la activación del linfocito son coestimuladores (para los linfocitos T), citocinas (para linfocitos T y B) y productos de escisión del complemento (para los linfocitos B). Volveremos a la naturaleza de las segundas señales para la activación del linfocito en los capítulos 9 y 12.

***Las segundas señales generadas durante las respuestas inmunitarias innatas a diferentes microbios no solo aumentan la magnitud de la consiguiente respuesta inmunitaria adaptativa, sino que también influyen en la naturaleza de la respuesta adaptativa.*** Una función importante de la inmunidad mediada por los linfocitos T es que activan a los macrófagos para que maten a los microbios intracelulares e induzcan respuestas inflamatorias fuertes, de manera que se atrae a la zona de infección a un ejército lo suficientemente grande de fagocitos. Cuando los fagocitos se encuentran con los microbios, los TLR y otros receptores de reconocimiento del patrón estimulan la secreción de citocinas y las respuestas inmunitarias mediadas por el linfocito T, que a su vez activan y reclutan a los fagocitos para que maten microbios. Estos procesos están mediados por citocinas. De este modo, la respuesta inmunitaria innata frente a los microbios en los macrófagos estimula la respuesta adaptativa del linfocito T que es eficaz frente a tales microbios.

Por el contrario, muchos microbios extracelulares que entran en la sangre activan la vía alternativa del complemento, lo

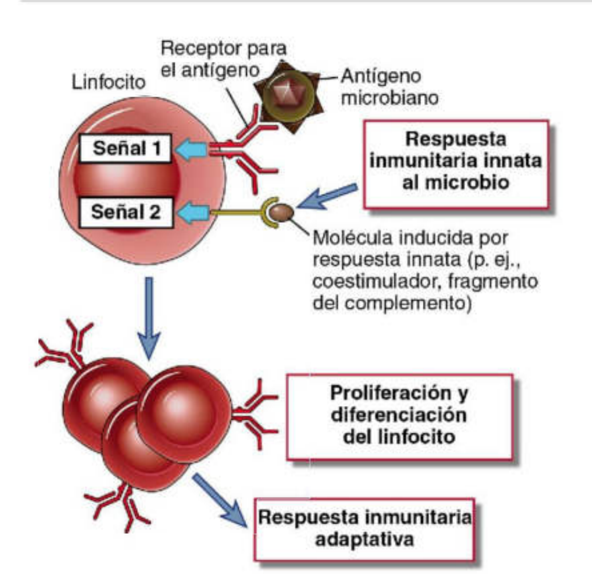



**FIGURA 4-18 Estimulación de la inmunidad adaptativa por las respuestas inmunitarias innatas.** El reconocimiento del antígeno por los linfocitos proporciona la señal 1 para la activación de los linfocitos, y las moléculas inducidas en las células del anfitrión durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios proporcionan la señal 2. En esta ilustración, los linfocitos son linfocitos B, pero se aplican los mismos principios a los linfocitos T. La naturaleza de las segundas señales difiere en los linfocitos B y T, y se describe en posteriores capítulos.



que potencia la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Estos anticuerpos opsonizan a los microbios y así promueven su fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos, o matan a los microbios por mecanismos dependientes del complemento. De este modo, los microbios llevados por la sangre inducen una respuesta innata (activación del complemento) que desencadena la respuesta adaptativa que pretende eliminar estos microorganismos patógenos extracelulares.

***Las citocinas producidas por las células durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos en las respuestas inmunitarias adaptativas.*** Aquí se dan ejemplos de citocinas secretadas por células activadas por PAMP que actúan sobre los linfocitos B, los linfocitos T CD4⁺ y los linfocitos T CD8⁺. Hemos mencionado estas citocinas previamente y expondremos los detalles de sus funciones en las respuestas de los linfocitos en capítulos posteriores.

- La IL-12 estimula la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en el subgrupo $T_H1$ de células efectoras (v. capítulo 10).
- La IL-1, la IL-6 y la IL-23 estimulan la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ en el subgrupo TH17 de linfocitos efectores (v. capítulo 10).
- La IL-15 promueve la supervivencia de linfocitos T CD8⁺ memoria.
- La IL-6 promueve la producción de anticuerpos por los linfocitos B activados (v. capítulo 12).

Los **adyuvantes,** que son sustancias que deben administrarse junto con antígenos proteínicos purificados para estimular al máximo respuestas inmunitarias dependientes del linfocito T (v. capítulo 6), actúan estimulando respuestas inmunitarias innatas en la zona de exposición al antígeno. Los adyuvantes son útiles en la inmunología experimental y en las vacunas clínicas. Muchos adyuvantes en uso experimental son productos microbianos que se unen a los TLR, como las micobacterias muertas y el LPS. El único adyuvante usado de forma habitual en las vacunas humanas es el alumbre; compuesto de hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio y es un estímulo para la activación del inflamasoma. Entre sus efectos importantes, los adyuvantes activan las células dendríticas para que expresen moléculas de histocompatibilidad principal que forman parte del antígeno (señal 1) y que los linfocitos T reconocen, aumentan la expresión de los coestimuladores (señal 2) y las citocinas necesarias para la activación del linfocito T, y estimulan la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos, donde se localizan los linfocitos T.

## MECANISMOS QUE LIMITAN LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS

***La magnitud y la duración de las respuestas inmunitarias innatas están reguladas por varios mecanismos inhibidores que limitan el posible daño a los tejidos.*** Aunque la respuesta inflamatoria es muy importante para la protección contra los microbios, puede causar lesión tisular y enfermedad. Han evolucionado varios mecanismos para frenar la inflamación que entran en juego al mismo tiempo o poco después del inicio de la inflamación. Además, los estímulos para el inicio de muchos de estos mecanismos de control incluyen los mismos PAMP y DAMP que inducen la inflamación. Describiremos algunos de estos mecanismos reguladores.

***La IL-10 es una citocina que producen los macrófagos y las células dendríticas activados y que los inhibe.*** La IL-10 inhibe la producción de varias citocinas inflamatorias por los macrófagos y las células dendríticas activadas, como la IL-1, el TNF y la IL-12. Como la producen los macrófagos e inhibe a los macrófagos, la IL-10 es un ejemplo excelente de un regulador por retroalimentación negativa. Los macrófagos activados de la forma alternativa producen más IL-10 que los activados por la vía clásica. La IL-10 la producen algunos tipos de células no linfocíticas (p. ej., queratinocitos). La IL-10 también la producen los linfocitos T reguladores; expondremos los detalles de la IL-10 en este contexto en el capítulo 15.

Los fagocitos mononucleares producen un antagonista natural de la IL-1 que tiene una estructura homóloga a la citocina y se une a los mismos receptores, pero carece de actividad biológica, de manera que funciona como un inhibidor competitivo de la IL-1. Se llama, por tanto, **antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1RA).** La síntesis de IL-1RA la inducen muchos de los mismos estímulos que inducen la producción de IL-1, y algunos estudios en ratones que carecen de IL-1RA indican que esta citocina inhibidora es necesaria para evitar enfermedades inflamatorias de las articulaciones y otros tejidos. La IL-1RA recombinante se ha elaborado como un fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide y de síndromes febriles familiares en los que hay una alteración en la regulación de la producción de IL-1. La regulación de la inflamación mediada por la IL-1 también puede hacerse mediante la expresión del receptor del tipo II, que se une a la IL-1, pero no transduce una señal activadora. La principal función de este receptor puede ser actuar como «señuelo» que inhiba competitivamente la unión de la IL-1 al receptor del tipo I que emite la señal.

***La secreción de citocinas inflamatorias por diversos tipos celulares parece regulada por los productos de los genes de autofagia.*** Mutaciones dirigidas en diferentes genes de autofagia dan lugar a una mayor secreción de IL-1 e IL-18 por varios tipos celulares, y al desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los mecanismos por los que las proteínas de autofagia reducen la síntesis de citocinas no se conocen bien; pueden regular la activación del inflamasoma o la producción de especies reactivas del oxígeno. La asociación del polimorfismo en un gen de la autofagia humano con la enfermedad inflamatoria intestinal puede deberse a que estas proteínas afectan a la inflamación o a la integridad epitelial.

***Hay numerosas vías de transmisión de señales reguladoras negativas que bloquean las señales activadoras generadas por los receptores para el reconocimiento del patrón y por las citocinas inflamatorias.*** Los supresores de proteínas transmisoras de señales de citocinas (SOCS) son inhibidores de las de vías de transmisión de señales JAK-STAT ligadas a receptores de citocinas. Las señales del TLR en los macrófagos y las células dendríticas inducen la expresión de proteínas SOCS, que limitan las respuestas de estas células a citocinas exógenas como los interferones del tipo I. Las respuestas proinflamatorias de las células a las señales del TLR las inhibe SHP-1, una proteína fosfatasa intracelular que regula negativamente las vías de transmisión de señales dependientes de tirosina cinasas en los linfocitos. Hay otros muchos ejemplos de cinasas y fosfatasas que inhiben las señales de los TLR, los NLR y los RLR.

## RESUMEN

- El sistema inmunitario innato proporciona la primera línea de defensa del anfitrión contra los microbios. Los mecanismos de la inmunidad innata existen antes de la exposición a los microbios. Los componentes celulares del sistema inmunitario innato son las barreras epiteliales y los leucocitos (neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK, linfocitos con receptores invariables para el antígeno y mastocitos).
- El sistema inmunitario innato usa receptores celulares para el reconocimiento de patrones, presentes en el plasma y las membranas endosómicas y en el citosol, para reconocer estructuras llamadas patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP), que comparten los microbios, no están presentes en las células de los mamíferos y son a menudo esenciales para la supervivencia de los microbios, lo que limita la capacidad de los microbios de evadirse de la detección mutando o perdiendo la expresión de estas moléculas. Además, estos receptores reconocen moléculas producidas por el anfitrión, pero cuya expresión o localización indica un daño celular; se llaman patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP).
- Los TLR, presentes en la superficie celular y en los endosomas, son la familia más importante de receptores para el reconocimiento de patrones, y reconocen una amplia variedad de ligandos, como componentes de la pared bacteriana y ácidos nucleicos microbianos. Hay receptores citosólicos de reconocimiento de patrones que reconocen moléculas microbianas. Estos receptores son los receptores del tipo RIG (RLR), que reconocen ARN vírico, los sensores de ADN citosólico y los receptores del tipo NOD (NLR), que reconocen constituyentes de la pared bacteriana y también detectan cristales intracelulares, especies reactivas del oxígeno y otros diversos indicadores de lesión o infección celular.
- Los receptores para el reconocimiento de patrones, como los TLR y los RLR, emiten señales que activan los factores de transcripción NF-κB y AP-1, que promueven la expresión de genes inflamatorios, y los factores de transcripción de IRF, que estimulan la expresión de genes de interferones antivíricos del tipo I. El inflamasoma, un complejo especializado que contiene NLR y que se forma en respuesta a los PAMP y los DAMP, está compuesto de un receptor del tipo NOD, un adaptador y la enzima caspasa 1, cuya principal función es producir formas activas de las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-18.
- En el plasma se encuentran moléculas de reconocimiento de patrones solubles y moléculas efectoras, como las pentraxinas (p. ej., CRP), las colectinas (p. ej., MBL) y las ficolinas. Estas moléculas se unen a ligandos microbianos y potencian su eliminación mediante mecanismos dependientes e independientes del complemento.
- Los linfocitos NK son uno de los diversos tipos de células linfocíticas innatas que tienen funciones efectoras que comparten con los linfocitos T, pero no expresan receptores del linfocito T para el antígeno. Los linfocitos defienden contra microbios intracelulares, matando células infectadas y proporcionando una fuente de la citocina activadora del macrófago IFN-γ. El reconocimiento por el linfocito NK de células infectadas está regulado por una combinación de receptores activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores reconocen moléculas de la clase I del MHC, motivo por el que los linfocitos NK no matan células normales del anfitrión, pero sí células en las que está disminuida la expresión de la clase I del MHC, como en células infectadas por virus.
- El sistema del complemento abarca varias proteínas plasmáticas que se activan en secuencia mediante escisión proteolítica para generar fragmentos de las proteínas C3 y C5, que promueven la inflamación u opsonizan y promueven la fagocitosis de microbios. La activación del complemento también genera poros en la membrana que matan a algunos tipos de bacterias. El sistema del complemento se activa en las superficies microbianas y no en las células normales del anfitrión, porque los microbios carecen de proteínas reguladoras que inhiban el complemento. En las respuestas inmunitarias innatas, el complemento se activa, sobre todo, de forma espontánea en las superficies microbianas y por la lectina ligadora de manosa para iniciar las vías alternativa y de la lectina, respectivamente.
- Las dos principales funciones efectoras de la inmunidad innata son inducir la inflamación, lo que implica el transporte de leucocitos encargados de la lisis de los microbios y de moléculas efectoras solubles desde la sangre hasta los tejidos, y el bloqueo de la infección vírica de las células mediante interferones antivíricos del tipo 1. Los dos tipos de mecanismos efectores los inducen los PAMP y los DAMP, que inician vías de transmisión de señales en las células tisulares y en los leucocitos que

activan factores de transcripción y llevan a la expresión de citocinas y otros mediadores inflamatorios.

- Varias citocinas producidas, sobre todo, por los macrófagos activados median la inflamación. El TNF y la IL-1 activan las células endoteliales, estimulan la producción de quimiocinas y aumentan la producción de neutrófilos en la médula ósea. La IL-1 y el TNF inducen la producción de IL-6, y las tres citocinas median los efectos sistémicos, como la fiebre y la síntesis de proteínas de fase aguda, en el hígado. La IL-12 y la IL-18 estimulan la producción de la citocina activadora del macrófago, IFN-γ, por los linfocitos NK y los linfocitos T. Estas citocinas actúan en las respuestas inmunitarias innatas frente a diferentes clases de microbios, y algunas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) modifican las respuestas inmunitarias adaptativas que siguen a la respuesta inmunitaria innata.
- Los neutrófilos y los monocitos (los precursores de los macrófagos tisulares) migran desde la sangre hasta las zonas de inflamación durante las respuestas inmunitarias innatas, debido a los efectos de las citocinas y las quimiocinas producidas por las células tisulares estimuladas por los PAMP y los DAMP.
- Los neutrófilos y los macrófagos fagocitan microbios y los matan mediante la producción de ROS, óxido nítrico y enzimas en los fagolisosomas. Los macrófagos producen, además, citocinas que estimulan la inflamación y promueven la reestructuración tisular en los lugares de infección. Los fagocitos reconocen y responden a productos microbianos mediante diferentes tipos de receptores, como los TLR, las lectina del tipo C, los receptores basurero y los receptores para *N*-formilo met-leu-fe.
- Las moléculas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas estimulan la inmunidad adaptativa e influyen en la naturaleza de las respuestas inmunitarias adaptativas. Las células dendríticas activadas por microbios producen citocinas y coestimuladores que potencian la activación y la diferenciación del linfocito T en linfocitos T efectores. Los fragmentos del complemento generados por la vía alternativa proporcionan segundas señales para la activación del linfocito B y la producción de anticuerpos.
- Las respuestas inmunitarias innatas están reguladas por mecanismos de retroalimentación negativos que limitan el posible daño de los tejidos. La IL-10 es una citocina que producen los macrófagos y las células dendríticas activados y que los inhibe. La secreción de citocinas inflamatorias está regulada por productos del gen de la autofagia. Las vías negativas de transmisión de señales bloquean las señales activadoras generadas por los receptores para el reconocimiento de patrones y las citocinas inflamatorias.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Receptores para el reconocimiento del patrón


Blasius AL, Beutler B: Intracellular Toll-like receptors, *Immunity* 32: 305-315, 2010.

Canton J, Neculai D, Grinstein S: Scavenger receptors in homeostasis and immunity, *Nature Reviews Immunology* 13:621-634, 2013.

Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nuñez G: Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease, *Annual Review of Pathology* 4:365-398, 2009.

Dixit E, Kagan J: Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors, *Advances in Immunology* 117:99-125, 2013.

Elinav E, Strowig T, Henao-Mejia J, Flavell RA: Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins, *Immunity* 34:665-679, 2011.

Goubau D, Deddouche S, Reis C, Sousa E: Cytosolic sensing of viruses, *Immunity* 38:855-869, 2013.

Hornung V, Latz E: Intracellular DNA recognition, *Nature Reviews Immunology* 10:123-130, 2010.

Janeway CA, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annual Review of Immunology* 20:197-216, 2002.

Kawai T, Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors, *Nature Immunology* 11: 373-384, 2010.

Latz E, Xiao TS, Stutz A: Activation and regulation of the inflammasome, *Nature Reviews Immunology* 13:397-411, 2013.

Martonez-Pomares L: The mannose receptor, *Journal of Leukocyte Biology* 92:1177-1186, 2012.

Osorio F, Reis e Sousa C: Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense, *Immunity* 34:651-664, 2011.

Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell* 140:805-820, 2010.

Wu J, Chen ZJ: Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids, *Annual Review of Immunology* 32:461-488, 2014.


### Células del sistema inmunitario innato


Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A: Neutrophil function: from mechanisms to disease, *Annual Review of Immunology* 30:459-489, 2012.

Dale DC, Boxer L, Liles WC: The phagocytes: neutrophils and monocytes, *Blood* 112:935-945, 2008.

Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR: Tissue-resident macrophages, *Nature Immunology* 14:986-995, 2013.

Flannagan RS, Jaumouille V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 7:61-98, 2012.

Lanier LL: NK cell recognition,, *Annual Review of Immunology* 23:225-274, 2005.

Mócsai A: Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond, *The Journal of Experimental Medicine* 10:1283-1299, 2013.

Molawi JK, Sieweke MH: Transcriptional control of macrophage identity, self-renewal, and function, *Advances in Immunology* 120:269-300, 2013.

Murray PJ, Wynn TA: Protective and pathogenic functions of macrophage subsets, *Nature Reviews Immunology* 11:723-737, 2011.

Schenten D, Medzhitov R: The control of adaptive immune responses by the innate immune system, *Advances in Immunology* 109:87-124, 2011.

Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG: Monocyte-mediated defense against microbial pathogens, *Annual Review of Immunology* 26: 421-452, 2008.

Sun JC, Lanier LL, cell development NK: homeostasis and function: parallels with $CD8^+$ T cells, *Nature Reviews Immunology* 11:645-745, 2011.

Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN: Innate lymphoid cells–how did we miss them? *Nature Reviews Immunology* 13:75-87, 2013.

Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S: Functions of natural killer cells, *Nature Immunology* 9:503-510, 2008.


### Moléculas efectoras de la inmunidad innata


Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A: An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm, *Annual Review of Immunology* 28:157-183, 2010.

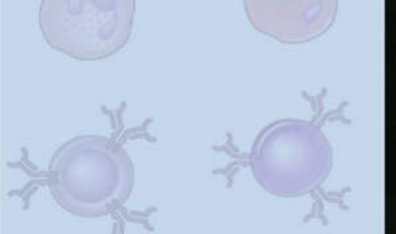
Ivashkiv LB, Donlin LT: Regulation of type I interferon responses, *Nature Reviews Immunology* 14:36-50, 2014.

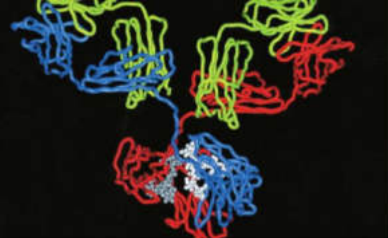
Lamkanfi M, Dixit VM: Inflammasomes and their roles in health and disease, *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 28:137-161, 2012.

Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA: Mucins in the mucosal barrier to infection, *Mucosal Immunology* 1:183-197, 2008.
Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H: The sterile inflammatory response, *Annual Review of Immunology* 28:321-342, 2010.
Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes, *Cell* 140:821-832, 2010.
Selsted ME, Ouellette AJ: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response, *Nature Immunology* 6:551-557, 2005.
Sims JE, Smith DE: The IL-1 family: regulators of immunity, *Nature Reviews Immunology* 10:89-102, 2010.
Van de Wetering JK, van Golde LMG, Batenburg JJ: Collectins: players of the innate immune system, *European Journal of Biochemistry* 271:229-249, 2004.

## Enfermedades causadas por la inmunidad innata

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, *New England Journal of Medicine* 369:840-851, 2013.
Deutschman CS, Tracey KJ: Sepsis: current dogma and new perspectives, *Immunity* 40:463-475, 2014.
Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM: Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases, *Nature Reviews Immunology* 12:570-580, 2012.
Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG: The pathogenesis of sepsis, *Annual Review of Pathology* 6:19-48, 2011.







CAPÍTULO

5

# Anticuerpos y antígenos



Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen en los vertebrados en respuesta a la exposición a estructuras extrañas conocidas como antígenos. Los anticuerpos son increíblemente diversos y específicos en su capacidad para reconocer estructuras moleculares extrañas, y son los mediadores de la inmunidad humoral contra todas las clases de microbios. Como estas proteínas se descubrieron como moléculas séricas que proporcionaban protección contra la toxina diftérica, al principio se las llamó antitoxinas. Cuando se vio que podían generarse proteínas similares contra muchas sustancias, no solo toxinas microbianas, estas proteínas recibieron el nombre general de **anticuerpos.** Las sustancias que generan o son reconocidas por anticuerpos se llamaron entonces **antígenos.** Los anticuerpos, las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (v. capítulo 6) y los receptores del linfocito T para el antígeno (v. capítulo 7) son las tres clases de moléculas que utiliza el sistema inmunitario adaptativo para unirse a los antígenos (tabla 5-1). De estos tres, los anticuerpos fueron los primeros en ser descubiertos, reconocen el espectro más amplio de estructuras antigénicas, tienen la mayor capacidad de discriminar entre diferentes antígenos y se unen a los antígenos con mayor fuerza. En este capítulo describimos la estructura y las propiedades ligadoras de antígenos de los anticuerpos.

***Los anticuerpos solo son sintetizados por células de la estirpe de los linfocitos B y existen en dos formas: los anticuerpos unidos a la membrana en la superficie de los linfocitos B actúan como receptores para el antígeno y los anticuerpos secretados neutralizan las toxinas, impiden la entrada y propagación de los microorganismos patógenos y eliminan los microbios.*** El reconocimiento del antígeno por los anticuerpos unidos a la membrana de los linfocitos B vírgenes activa a estos linfocitos e inicia una respuesta inmunitaria humoral. Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos de la misma especificidad que el receptor para el antígeno. Las formas secretadas de los anticuerpos están en el plasma (la porción líquida de la sangre), en las secreciones mucosas y en el líquido intersticial de los tejidos. En la fase efectora de la inmunidad humoral, estos anticuerpos secretados se unen a los antígenos y desencadenan varios mecanismos efectores que eliminan los antígenos.

La eliminación del antígeno requiere, a menudo, la interacción del anticuerpo con otros componentes del sistema inmunitario, como moléculas del tipo de las proteínas del complemento, y células, como los fagocitos y los eosinófilos. Entre las funciones efectoras mediadas por los anticuerpos están la neutralización de microbios o productos microbianos tóxicos; la activación del sistema del complemento; la opsonización de microorganismos patógenos para potenciar su fagocitosis; la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, por la que los anticuerpos hacen que el sistema inmunitario innato provoque la lisis de las células infectadas; y la activación del mastocito mediada por anticuerpos para expulsar a parásitos helmintos. Estas funciones de los anticuerpos se describen con detalle en el capítulo 13.

Cuando la sangre o el plasma forman un coágulo, los anticuerpos permanecen en el líquido residual llamado **suero.** El suero carece de factores de la coagulación (que se consumen durante la formación del coágulo), pero contiene, en cambio, todas las proteínas del plasma. Cualquier muestra de suero que contenga moléculas de anticuerpo detectables que se unan a un antígeno particular recibe el nombre de **antisuero.** El estudio de los anticuerpos y de sus reacciones con los antígenos se llama, por tanto, **serología.** La concentración de moléculas de anticuerpo en un suero específico frente a un antígeno particular se calcula, a menudo, determinando cuántas diluciones seriadas del suero pueden hacerse antes de que ya no pueda observarse la unión; de los sueros con una concentración alta de moléculas de anticuerpo específicos frente a un antígeno particular se dice que tienen un título alto.

**TABLA 5-1 Características de la unión al antígeno de las moléculas del sistema inmunitario capaces de reconocerlo**

| Característica | Molécula que se une al antígeno | | |
|---|---|---|---|
| | Inmunoglobulina (Ig) | Receptor para el linfocito T (TCR)* | Moléculas del MHC* |
| Lugar de unión al antígeno | Compuesto de tres CDR en el dominio $V_H$ y de tres CDR en el dominio $V_L$ | Compuesto de tres CDR en el dominio $V_\alpha$ y de tres CDR en el dominio $V_\beta$ | Hendidura ligadora del péptido compuesta de dominios $\alpha1$ y $\alpha2$ (MHC de clase I) y $\alpha1$ y $\beta1$ (MHC de clase II) |
| Naturaleza del antígeno que puede unirse | Macromoléculas (proteínas, lípidos, polisacáridos) y sustancias químicas pequeñas | Complejos péptido-MHC | Péptidos |
| Naturaleza de los determinantes antigénicos reconocidos | Determinantes lineales y tridimensionales de varias macromoléculas y sustancias químicas | Determinantes lineales de péptidos; solo dos o tres aminoácidos de un péptido unido a una molécula del MHC | Determinantes lineales de péptidos; solo algunos aminoácidos de un péptido |
| Afinidad de unión al antígeno | $K_d$ $10^{-7}$-$10^{-11}$ M; la afinidad media de las Ig aumenta durante la respuesta inmunitaria | $K_d$ $10^{-5}$-$10^{-7}$ M | $K_d$ $10^{-6}$-$10^{-9}$ M; unión sumamente estable |
| Unión y desprendimiento | Unión rápida, desprendimiento variable | Unión lenta, desprendimiento lento | Unión lenta, desprendimiento muy lento |

*CDR*, región determinante de la complementariedad; $K_d$, constante de disociación; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad (solo se muestran moléculas de la clase II); $V_H$, dominio variable de cadena pesada de Ig; $V_L$, dominio variable de cadena ligera de Ig.
*Las estructuras y funciones de las moléculas del MHC y del TCR se exponen en los capítulos 6 y 7, respectivamente.

Un ser humano adulto sano de 70 kg produce unos 2 a 3 g de anticuerpos al día. Casi dos tercios son un anticuerpo llamado IgA, que producen los linfocitos B activados y las células plasmáticas en las paredes de los aparatos digestivo y respiratorio, que las células epiteliales transportan activamente a las luces de estos tubos. La mayor cantidad de IgA producida refleja la mayor área superficial de estos órganos.

## ESTRUCTURA DEL ANTICUERPO

El conocimiento de la estructura de los anticuerpos ha proporcionado información importante sobre su función. El análisis de la estructura del anticuerpo también establece una base para aclarar los mecanismos de la diversidad de los receptores para el antígeno, uno de los problemas fundamentales de la inmunología que consideraremos en profundidad en el capítulo 8.

Los primeros estudios de la estructura de los anticuerpos se apoyaron en anticuerpos purificados de la sangre de sujetos inmunizados con varios antígenos. Usando este sistema, no fue posible definir la estructura del anticuerpo de forma precisa, porque el suero contiene una mezcla de diferentes anticuerpos producidos por muchos clones de linfocitos B que se unen cada uno a diferentes porciones (epítopos) de un antígeno (también llamados anticuerpos policlonales). Un avance importante que permitió obtener anticuerpos cuyas estructuras pudieran aclararse fue el descubrimiento de que los pacientes con mieloma múltiple, un tumor monoclonal de células plasmáticas productoras de anticuerpos, tenían, a menudo, grandes cantidades de moléculas de anticuerpo (producidos por el clon neoplásico) en la sangre y la orina con una composición bioquímica idéntica. Los inmunólogos vieron que estos anticuerpos podían purificarse hasta obtener una mezcla homogénea que podía analizarse. El reconocimiento de que las células del mieloma producen inmunoglobulinas monoclonales llevó a la obtención de una técnica sumamente poderosa para producir anticuerpos monoclonales, que se describe más adelante en este capítulo. La disponibilidad de poblaciones homogéneas de anticuerpos y de células plasmáticas productoras de anticuerpos monoclonales permitió realizar un análisis estructural detallado y la clonación molecular de genes para anticuerpos individuales. Este fue uno de los principales avances en nuestro conocimiento del sistema inmunitario adaptativo.

### Características generales de la estructura del anticuerpo

Las proteínas plasmáticas o séricas se separan físicamente por su solubilidad en albúminas y globulinas, y pueden separarse de forma más precisa por su migración en un campo eléctrico, un proceso llamado electroforesis. La mayoría de los anticuerpos se encuentran en el tercer grupo de migración más rápida de las globulinas, llamado **globulinas gamma** por la tercera letra del alfabeto griego. Otro nombre frecuente del anticuerpo es el de **inmunoglobulina (Ig),** que se refiere a la porción que confiere inmunidad de la fracción de globulinas gamma. Los términos *inmunoglobulina* y *anticuerpo* se usan de forma intercambiable a lo largo del libro.

***Todas las moléculas de anticuerpo comparten las mismas características estructurales básicas, pero muestran una variabilidad acentuada en las regiones que se unen a los antígenos.*** Esta variabilidad de las regiones que se unen al antígeno es responsable de la capacidad de diferentes anticuerpos de unirse a un número enorme de antígenos con una estructura diversa. En todos los sujetos hay millones de clones diferentes de linfocitos B, cada uno productor de moléculas de anticuerpo con la misma zona de unión al antígeno y que se diferencia en esta zona de los anticuerpos producidos por los otros clones. Las funciones efectoras

y propiedades físico-químicas comunes de los anticuerpos se asocian a las porciones que no se unen al antígeno, que exhiben relativamente pocas variaciones entre los diferentes anticuerpos.

***Una molécula de anticuerpo tiene una estructura nuclear simétrica compuesta de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas*** (fig. 5-1). Las dos cadenas ligeras y las dos cadenas pesadas contienen una serie de unidades repetidas, homólogas, cada una de unos 110 aminoácidos de longitud, que se pliegan independientemente en una estructura globular que se llama **dominio de Ig** y se detalla en los capítulos 3 y 4. Un dominio de Ig contiene dos capas de láminas plegadas en β, cada una compuesta de tres a cinco hélices de cadenas polipeptídicas antiparalelas (fig. 5-2). Las dos capas se mantienen unidas mediante un enlace disulfuro, y hélices adyacentes de cada lámina β se conectan mediante asas cortas. Algunos de estos aminoácidos son los más variables y críticos para el reconocimiento del antígeno, como se expondrá más adelante en este capítulo.

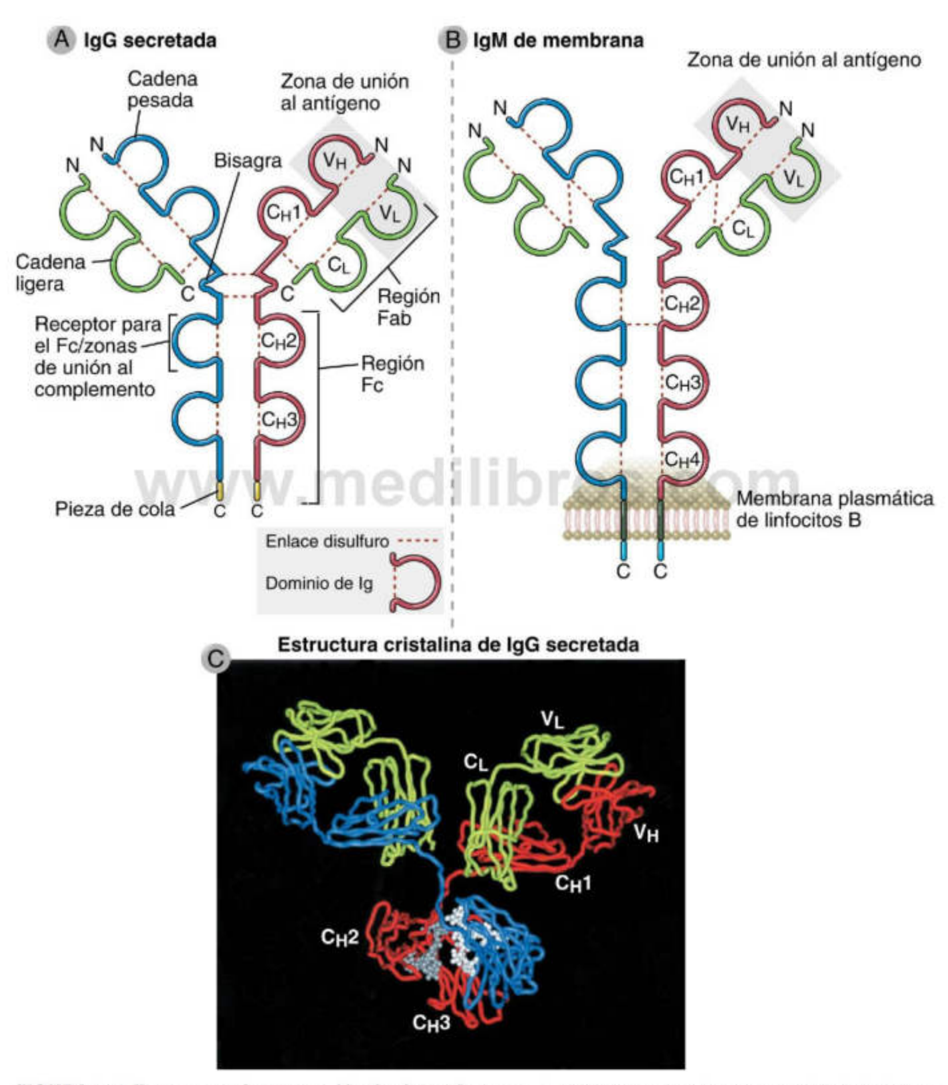



**FIGURA 5-1 Estructura de una molécula de anticuerpo. A.** Diagrama esquemático de una molécula de IgG secretada. Las zonas de unión al antígeno se forman por la yuxtaposición de los dominios $V_L$ y $V_H$. Las regiones C de la cadena pesada terminan en las piezas de cola. Las localizaciones de las zonas de unión al complemento y al receptor para el Fc dentro de las regiones constantes de la cadena pesada son aproximaciones. **B.** Diagrama esquemático de una molécula de IgM unida a la membrana en la superficie de un linfocito B. La molécula de IgM tiene un dominio $C_H$ más que la IgG, y la forma membranaria del anticuerpo tiene porciones transmembranaria y citoplásmica C terminales que anclan la molécula en la membrana plasmática. **C.** Estructura de una molécula de IgG humana revelada por cristalografía de rayos X. En este diagrama de cintas de una molécula de IgG secretada, las cadenas pesadas están coloreadas de azul y rojo, y las cadenas ligeras de color verde; los glúcidos se muestran en gris. *(Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine.)*

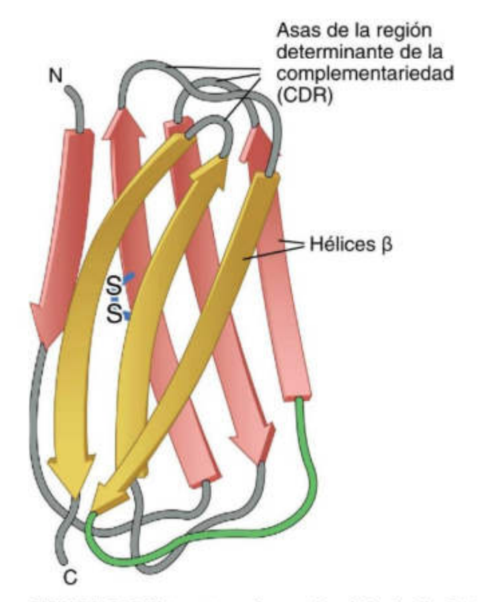



**FIGURA 5-2 Estructura de un dominio de Ig.** Cada dominio está compuesto de dos series antiparalelas de hélices β, de color amarillo y rojo, para formar dos láminas plegadas en β que se mantienen unidas por un enlace disulfuro. Se muestra un dominio constante (C) de forma esquemática que contiene tres y cuatro hélices β en las dos láminas. Observe que las asas conectan hélices β que están a veces adyacentes en la misma lámina plegada en β, pero que las asas presentan a veces conexiones entre las dos diferentes láminas que componen un dominio de Ig. Tres asas en cada dominio variable contribuyen a la unión al antígeno y se llaman regiones determinantes de la complementariedad (CDR).



***Las cadenas pesadas y ligeras constan de regiones amino terminales variables (V) que participan en el reconocimiento del antígeno y de regiones carboxilo terminales constantes (C); las regiones C de las cadenas pesadas median las funciones efectoras.*** En las cadenas pesadas, la región V está compuesta de un dominio de Ig y la región C está compuesta de tres o cuatro dominios de Ig. Cada cadena ligera se compone de una región V de dominio de Ig y una región C de dominio de Ig. Las regiones variables se llaman así porque sus secuencias de aminoácidos varían entre anticuerpos producidos por diferentes clones de linfocitos B. La región V de una cadena pesada ($V_H$) y la región V adyacente de una cadena ligera ($V_L$) forman una zona de unión al antígeno (v. fig. 5-1). Como la unidad nuclear estructural de cada molécula de anticuerpo contiene dos cadenas pesadas y dos cadena ligeras, cada molécula de anticuerpo tiene al menos dos zonas de unión al antígeno.

Las regiones C de los dominios Ig están separadas de la zona de unión al antígeno y no participan en el reconocimiento del antígeno. Las regiones C de la cadena pesada interactúan con otras moléculas efectoras y células del sistema inmunitario y, por tanto, median la mayoría de las funciones biológicas de los anticuerpos. Además, las cadenas pesadas existen en dos formas que difieren en los extremos carboxilo terminales: una forma de cadena pesada ancla los anticuerpos en las membranas plasmáticas de los linfocitos B, y la otra forma solo se encuentra en anticuerpos secretados. Las regiones C de las cadenas ligeras no participan en las funciones efectoras ni se unen directamente a las membranas celulares.

Las cadenas pesadas y ligeras están unidas de forma covalente por enlaces disulfuro formados entre cisteínas del carboxilo terminal de la cadena ligera y el dominio $C_H1$ de la cadena pesada. Interacciones no covalentes entre los dominios $V_L$ y $V_H$ y entre los dominios $C_L$ y $C_H1$ también pueden contribuir a la asociación entre las cadenas pesadas y las ligeras. Las dos cadenas pesadas de cada molécula de anticuerpo están unidas de forma covalente mediante enlaces disulfuro. En los anticuerpos IgG, estos enlaces se forman entre cisteínas en las regiones $C_H2$, cerca de la región conocida como bisagra (v. más adelante). En otros isotipos, los enlaces disulfuro pueden estar en otras localizaciones. Las interacciones no covalentes (p. ej., entre el tercer dominio $C_H$ [$C_H3$]) también pueden contribuir al emparejamiento de las cadenas pesadas.

Las asociaciones entre las cadenas de moléculas de anticuerpo y las funciones de diferentes regiones de anticuerpos se dedujeron por primera vez a partir de experimentos en los que se escindió IgG de conejo en fragmentos con diferentes propiedades estructurales y funcionales con enzimas proteolíticas. En las moléculas de IgG, la región «bisagra» sin plegar entre los dominios $C_H1$ y $C_H2$ de la cadena pesada es el segmento más sensible a la escisión proteolítica. Si se trata la IgG de conejo con la enzima papaína en condiciones de proteólisis limitada, la enzima actúa sobre la región bisagra y escinde la IgG en tres piezas separadas (fig. 5-3, *A*). Dos de las piezas son idénticas entre sí y consisten en la cadena ligera completa ($V_L$ y $C_L$) asociada a un fragmento $V_H$-$C_H1$ de cadena pesada. Estos fragmentos conservan la capacidad de unirse al antígeno, porque cada uno contiene los dominios $V_L$ y $V_H$ y se llaman **Fab** (fragmento de unión al antígeno, en inglés *antigen binding*). La tercera pieza está compuesta de dos péptidos idénticos unidos por enlaces disulfuro que contienen los dominios de cadena pesada $C_H2$ y $C_H3$. Esta pieza de IgG tiene tendencia a asociarse a sí misma y a cristalizar en un enrejado, y se llama, por tanto, **Fc** (fragmento cristalizable). Cuando se usa pepsina (en lugar de la papaína) para escindir la IgG de conejo en condiciones limitantes, la proteólisis se produce distal a la región bisagra, lo que genera un fragmento $F(ab')_2$ de IgG con la bisagra y los enlaces disulfuro intercatenarios intactos y dos sitios idénticos de unión al antígeno (fig. 5-3, *B*).

El resultado de la proteólisis limitada con papaína o pepsina de otros isotipos además de la IgG o de IgG de especies diferentes al conejo no siempre recapitula los estudios con IgG de conejo. No obstante, la organización básica de la molécula de anticuerpo deducida de experimentos de proteólisis con IgG del conejo es común a todas las moléculas de Ig de todos los isotipos y todas las especies. De hecho, estos experimentos proporcionaron la primera prueba de que la función de reconocimiento del antígeno y las funciones efectoras de las moléculas de Ig están separadas en el espacio.

Muchas otras proteínas del sistema inmunitario, así como numerosas proteínas sin función inmunológica conocida contienen dominios con una estructura de Ig plegada, es decir, dos láminas plegadas en β adyacentes que se mantienen juntas por un enlace disulfuro. Se dice que todas las moléculas que contienen este tipo de dominio pertenecen a la **superfamilia de Ig,** y se cree que todos los segmentos génicos que codifican los dominios de Ig de estas moléculas han evolucionado de un gen ancestral. Los dominios de Ig se clasifican en el tipo V o el tipo C en función de su más estrecha homología a dominios de Ig V o C. Los dominios V se forman a partir de un polipéptido más largo que los dominios C, y contienen dos hebras β extra dentro de un emparedado de láminas β.

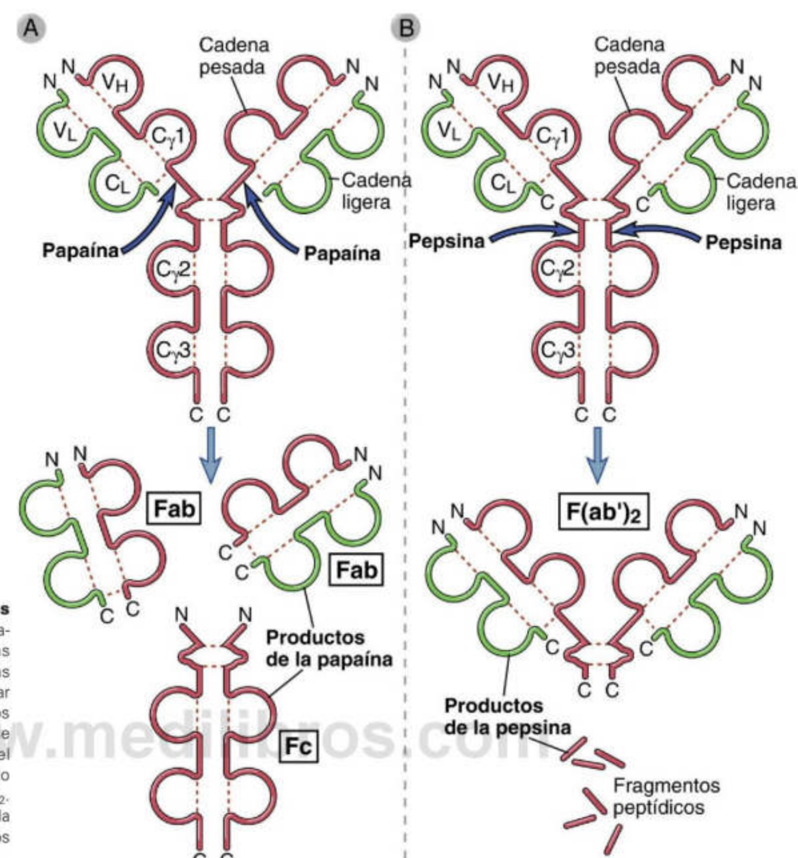



**FIGURA 5-3 Fragmentos proteolíticos de una molécula de IgG.** Las enzimas papaína **(A)** y pepsina **(B)** escinden las moléculas de IgG de conejo en las zonas indicadas por las flechas. La digestión con papaína permite separar dos regiones de unión al antígeno (los fragmentos Fab) de la porción de la molécula de IgG que se une al complemento y a los receptores para el Fc (el fragmento Fc). La pepsina genera un solo fragmento bivalente de unión al antígeno, $F(ab')_2$. Las características estructurales deducidas de la proteólisis de la IgG del conejo son comunes a los anticuerpos de todas las especies.



Algunos miembros de la superfamilia de Ig se describieron en el capítulo 3 (moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1) y en el capítulo 4 (receptores KIR del linfocito NK). En la figura 5-4 se muestran ejemplos de miembros de la superfamilia de Ig con relevancia en el sistema inmunitario.

## Características estructurales de las regiones variables del anticuerpo

***La mayoría de las diferencias en la secuencia y la variabilidad entre diferentes anticuerpos se limitan a tres secuencias cortas en la región V de la cadena pesada y a tres secuencias en la región V de la cadena ligera.*** Estas secuencias de gran diversidad se llaman **segmentos hipervariables** y corresponden a tres asas que sobresalen y conectan hebras de láminas β que componen los dominios V de las cadenas pesada y ligera de Ig (fig. 5-5). Las regiones hipervariables tienen cada una unos 10 aminoácidos de longitud y se mantienen en su lugar mediante secuencias estructurales más conservadas que forman el dominio de Ig de la región V. En una molécula de anticuerpo, las tres regiones hipervariables de un dominio $V_L$ y las tres regiones hipervariables de un dominio $V_H$ se unen para formar una superficie de unión al antígeno. Las asas hipervariables pueden imaginarse como unos dedos que sobresalgan de cada dominio variable, tres dedos de la cadena pesada y tres de la cadena ligera, que se juntan para formar una zona de unión al antígeno (fig. 5-6). Como estas secuencias forman una superficie que es complementaria a la estructura tridimensional del antígeno unido, las regiones hipervariables se llaman también **regiones determinantes de la complementariedad** (**CDR,** del inglés *complementarity-determining regions*). Procediendo desde los extremos amino terminales de $V_L$ o $V_H$, estas regiones se llaman CDR1, CDR2 y CDR3. Los CDR3 de los segmentos $V_H$ y $V_L$ son los CDR más variables. Como expondremos en el capítulo 8, hay mecanismos especiales para generar una mayor diversidad de secuencia en CDR3 que en CDR1 y CDR2. Las diferencias entre las secuencias de los CDR de diferentes moléculas de anticuerpo contribuyen a diferentes superficies de interacción y, por tanto, a las especificidades de los anticuerpos individuales. La capacidad de una región V de plegarse en un dominio de Ig está determinada, sobre todo, por las secuencias conservadas de las regiones estructurales adyacentes a los CDR. La limitación de la variabilidad de la secuencia a los tres tramos cortos permite mantener la estructura básica de todos los anticuerpos a pesar de la variabilidad de especificidades entre diferentes anticuerpos.

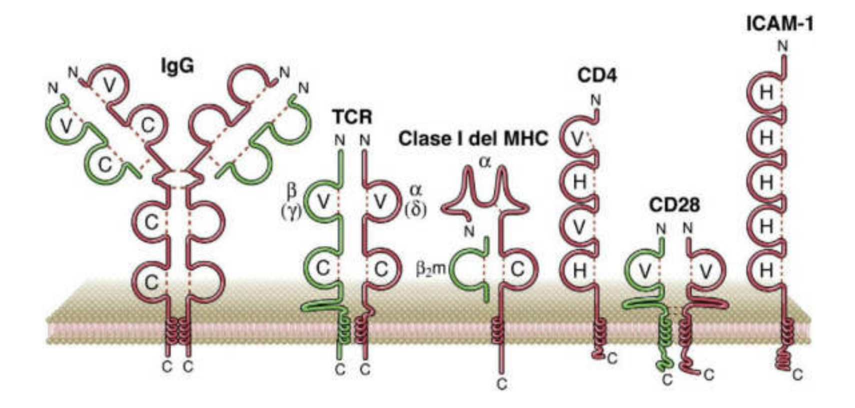



**FIGURA 5-4 Ejemplos de proteínas de la superfamilia de Ig en el sistema inmunitario.** Se muestran una molécula de IgG unida a la membrana, el receptor del linfocito T, una molécula de la clase I del MHC, el correceptor CD4 de los linfocitos T, CD28 (un receptor coestimulador en los linfocitos T) y la molécula de adhesión ICAM-1.

***La unión al antígeno por moléculas de anticuerpo es, sobre todo, una función de las regiones hipervariables de $V_H$ y $V_L$.*** Los análisis cristalográficos de los complejos antígeno-anticuerpo muestran que los aminoácidos de las regiones hipervariables forman múltiples contactos con el antígeno unido (v. fig. 5-6). El contacto más extenso se produce con la tercera región hipervariable (CDR3), que es también la más variable de los tres CDR. Sin embargo, la unión al antígeno no es solo una función de los CDR, y las secuencias estructurales también pueden contactar con el antígeno. Además, en la unión de algunos antígenos, uno o más CDR pueden estar fuera de la región de contacto con el antígeno, y no participar así en la unión al antígeno.

## Características estructurales de las regiones constantes del anticuerpo

***Las moléculas de anticuerpo pueden dividirse en distintas clases y subclases en función de diferencias en la estructura de***

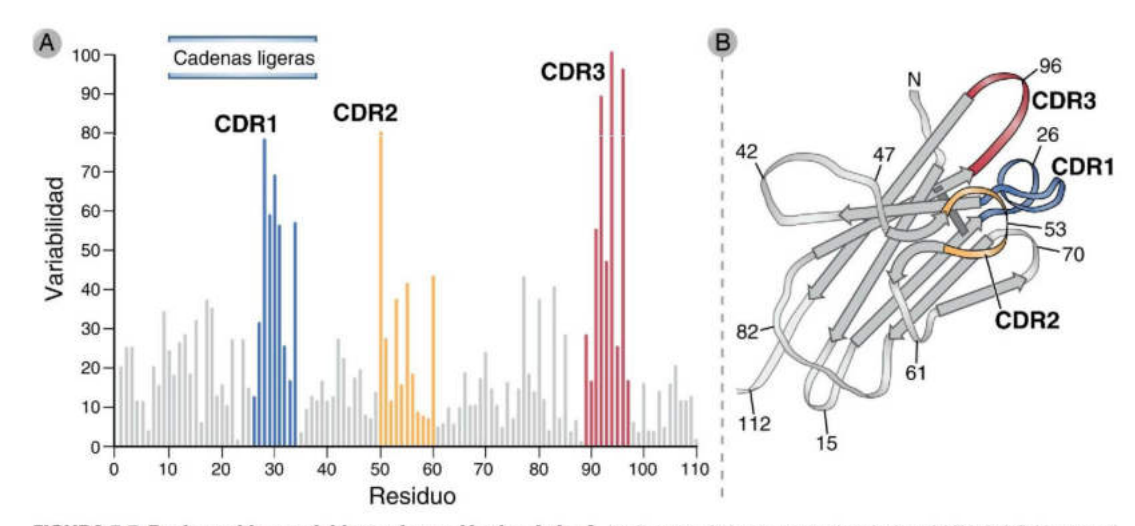



**FIGURA 5-5 Regiones hipervariables en las moléculas de Ig. A.** Las líneas verticales muestran el grado de variabilidad, definida como el número de diferencias en cada aminoácido entre varias cadenas ligeras de Ig secuenciadas de forma independiente, trazadas en relación con el número del aminoácido, medido desde el terminal amino. Este análisis indica que los aminoácidos más variables se agrupan en tres regiones «hipervariables», de color azul, amarillo y rojo, correspondientes a las CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente. También hay tres regiones hipervariables en las cadenas pesadas *(no mostradas)*. Esta forma de mostrar la variabilidad de aminoácidos en las moléculas de Ig se llama gráfico de Kabat-Wu debido a los dos científicos que diseñaron el análisis. **B.** Imagen tridimensional de las asas CDR hipervariables en un dominio V de cadena ligera. Se muestra la región V de una cadena ligera con asas CDR1, CDR2 y CDR3, coloreadas en color azul, amarillo y rojo, respectivamente. Estas asas corresponden a las regiones hipervariables en el gráfico de variabilidad de **A.** Las regiones hipervariables de la cadena pesada *(no mostradas)* también se localizan en tres asas, y las seis asas se yuxtaponen en la molécula de anticuerpo para formar la superficie que se une al antígeno (v. fig. 5-6). ***(A,** por cortesía del Dr. E. A. Kabat, Department of Microbiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.)*

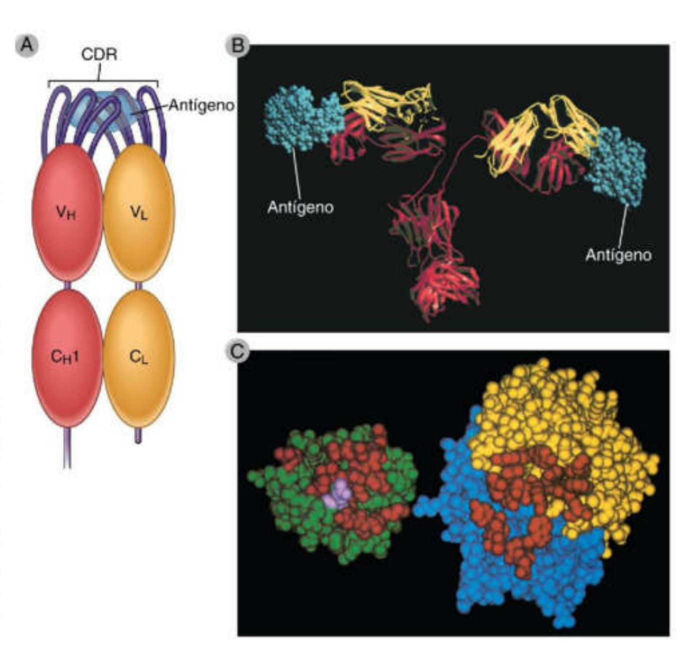



**FIGURA 5-6 Unión de un antígeno por un anticuerpo. A.** Imagen esquemática de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que generan la zona de unión al antígeno. Las CDR de la cadena pesada y de la cadena ligera son asas que sobresalen de la superficie de los dos dominios V de Ig y, combinadas, crean una superficie de unión al antígeno. **B.** Este modelo de un antígeno proteínico globular (lisozima de huevo de gallina), unido a una molécula de anticuerpo, muestra cómo la zona de unión al antígeno puede acomodar macromoléculas solubles en su estructura tridimensional original (plegada). Las cadenas pesadas del anticuerpo están en rojo, las cadenas ligeras en amarillo y el antígeno en azul. **C.** Se muestra una imagen de superficies que interactúan de la lisozima de huevo (en verde) y un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal contra la lisozima de huevo ($V_H$ en azul y $V_L$ en amarillo). Los residuos de la lisozima de huevo de gallina y del fragmento Fab que interactúan entre sí se muestran en rojo. Una glutamina fundamental en la lisozima (en magenta) se ajusta en una «hendidura» en el anticuerpo. *(**B,** por cortesía del Dr. Dan Vaughn, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York. **C,** reproducido con autorización de Amit AG, Mariuzza RA, Phillips SE, Poljak RJ: Three dimensional structure of an antigen antibody complex at 2.8A resolution.* Science *233:747–753, 1986. Copyright © 1986 by AAAS.)*

***las regiones C de su cadena pesada.*** Las clases de moléculas de anticuerpo se llaman también **isotipos** y se denominan IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (tabla 5-2). En los seres humanos, los isotipos IgA e IgG pueden subdividirse, a su vez, en subclases o subtipos más relacionados, llamados IgA1 e IgA2, e IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. (Los ratones, que se usan a menudo en el estudio de las respuestas inmunitarias, difieren en que el isotipo IgG se divide en las subclases IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3; ciertas cepas de ratones, como C57BL/6, carecen del gen de la IgG2a, pero sintetizan un isotipo relacionado llamado IgG2c.) Las regiones C de la cadena pesada de todas las moléculas de anticuerpo de un isotipo o subtipo tienen prácticamente la misma secuencia de aminoácidos. Esta secuencia es diferente en los anticuerpos de otros isotipos o subtipos. Las cadenas pesadas se designan por la letra griega del alfabeto correspondiente al isotipo del anticuerpo: la IgA1 contiene cadenas pesadas α1; la IgA2, α2; la IgD, δ; la IgE, ε; la IgG1, γ1; la IgG2, γ2; la IgG3, γ3; la IgG4, γ4; y la IgM, μ. En los seres humanos, las regiones C de los anticuerpos IgM e IgE contienen cuatro dominios de Ig en tándem (v. fig. 5-1). Las regiones C de la IgG, la IgA y la IgD contienen solo tres dominios de Ig. Estos dominios se designan de forma genérica dominios $C_H$ y se numeran de forma secuencial desde al amino terminal al carboxilo terminal (p. ej., $C_H1$, $C_H2$, etc.). En cada isotipo, estas regiones pueden designarse de un modo más específico (p. ej., Cγ1, Cγ2 en la IgG).

***Diferentes isotipos y subtipos de anticuerpos realizan diferentes funciones efectoras.*** La razón de esto es que la mayoría de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por la unión de regiones C de la cadena pesada a receptores para el Fc (FcRs) en diferentes células, como los fagocitos, los linfocitos NK y los mastocitos, y a proteínas plasmáticas, como las proteínas del complemento. Los isotipos y subtipos de anticuerpos difieren en sus regiones C y, por tanto, en aquello a lo que se unen y en las funciones efectoras que realizan. Las funciones efectoras mediadas por cada isotipo de anticuerpo se enumeran en la tabla 5-2 y se exponen con más detalle más adelante en este capítulo y en el capítulo 13.

***Las moléculas de anticuerpo son flexibles, lo que les permite unirse a diferentes series de antígenos.*** Cada anticuerpo contiene al menos dos zonas de unión al antígeno, cada una formada por una pareja de dominios $V_H$ y $V_L$. Muchas moléculas de Ig pueden orientar estas zonas de unión de manera que puedan engancharse a la vez dos moléculas de antígeno en una superficie plana (p. ej., la célula) (fig. 5-7). Esta flexibilidad la confiere, en gran parte, una **región bisagra** localizada entre $C_H1$ y $C_H2$ en ciertos isotipos. La región bisagra varía en longitud desde 10 a más de 60 aminoácidos en diferentes isotipos. Las porciones de esta secuencia asumen una disposición no plegada y flexible, lo que permite el movimiento molecular entre los dominios $C_H1$ y $C_H2$. Algunas de las mayores diferencias entre las regiones constantes de las subclases de IgG se concentran en la bisagra. Esto lleva a diferentes formas de los subtipos de IgG. Además, cierta flexibilidad de las moléculas de anticuerpo se debe a la capacidad de cada dominio $V_H$ de rotar con respecto al dominio $C_H1$ adyacente.

***Hay dos clases o isotipos de cadenas ligeras, llamados κ y λ, que se distinguen por sus regiones constantes (C) carboxilo terminales.*** Cada molécula de anticuerpo tiene dos cadenas ligeras κ idénticas o dos cadenas ligeras λ idénticas. En los seres humanos, alrededor del 60% de las moléculas de anticuerpo tienen cadenas ligeras κ y alrededor del 40% cadenas ligeras λ. Se producen cambios acentuados en esta relación en pacientes con tumores de linfocitos B, debido a que muchas células neoplásicas, que derivan de un solo clon de linfocitos B, producen una sola especie de moléculas de anticuerpo, todas con la misma cadena ligera. De hecho, a menudo se utiliza en la clínica el desequilibrio entre las células portadoras

**TABLA 5-2 Isotipos de anticuerpos humanos**

| Isotipo de anticuerpo | Subtipos (cadena H) | Concentración sérica (mg/ml) | Semivida en suero (días) | Forma secretada | Funciones |
|---|---|---|---|---|---|
| IgA | IgA1,2 (α1 o α2) | 3.5 | 6 | Sobre todo, dímero; también monómero, trímero | Inmunidad de mucosas |
| IgD | Ninguno (δ) | Mínima | 3 | Monómero | Receptor para el antígeno del linfocito B virgen |
| IgE | Ninguno (ε) | 0.05 | 2 | Monómero | Defensa contra parásitos helmintos, hipersensibilidad inmediata |
| IgG | IgG1-4 (γ1, γ2, γ3 o γ4) | 13.5 | 23 | Monómero | Opsonización, activación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B |
| IgM | Ninguno (μ) | 1.5 | 5 | Pentámero | Receptor para el antígeno del linfocito B virgen (forma monomérica), activación del complemento |

Las funciones efectoras de los anticuerpos se exponen con detalle en el capítulo 13.

de κ y las portadoras de λ para diagnosticar los linfomas de linfocitos B. En los ratones, los anticuerpos que contienen κ son unas 10 veces más abundantes que los que contienen λ. Al contrario que los isotipos de cadena pesada, no hay diferencias funcionales conocidas entre los anticuerpos que contienen κ y los que contienen λ.

***Los anticuerpos secretados y de membrana difieren en la secuencia de aminoácidos del extremo carboxilo terminal de la región C de la cadena pesada.*** En la forma secretada, que se encuentra en la sangre y otros líquidos extracelulares, la porción carboxilo terminal es hidrófila. La forma unida a la membrana del anticuerpo contiene un tramo carboxilo terminal que incluye dos segmentos: una región transmembranaria hidrófoba α helicoidal, seguida de un tramo yuxtamembranario intracelular con carga positiva (fig. 5-8). Los aminoácidos con carga positiva se unen a grupos de fosfolípidos con carga negativa situados en la hoja interna de la membrana plasmática y ayudan a anclar la proteína en la membrana. En las moléculas de IgM e IgD de membrana, la porción citoplásmica de la cadena pesada es corta, de solo

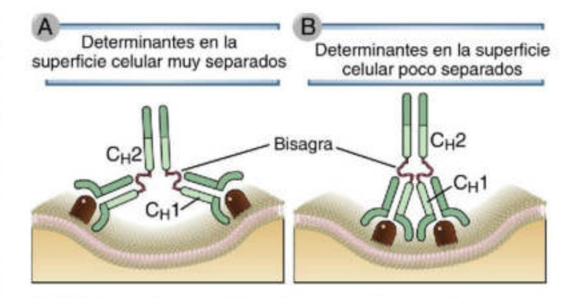



**FIGURA 5-7 Flexibilidad de las moléculas de anticuerpo.** Las dos zonas de unión al antígeno de un monómero de Ig pueden unirse simultáneamente a dos determinantes separados por distancias variables. En **A** se muestra una molécula de Ig unida a dos determinantes muy separados en una superficie celular, y en **B,** el mismo anticuerpo unido a dos determinantes que están próximos. Esta flexibilidad se debe, sobre todo, a las regiones bisagra localizadas entre los dominios $C_H1$ y $C_H2$, que permiten el movimiento independiente de las zonas de unión al antígeno respecto al resto de la molécula.

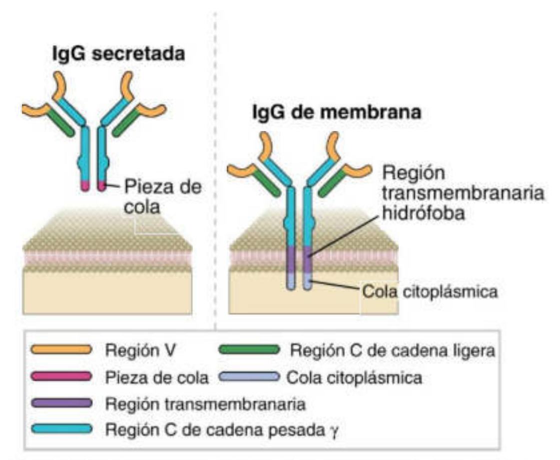



**FIGURA 5-8 Formas membranaria y secretada de las cadenas pesadas de Ig.** Las formas membranarias de las cadenas pesadas de Ig, pero no las formas secretadas, contienen regiones transmembranarias compuestas de aminoácidos hidrófobos y dominios citoplásmicos que difieren significativamente entre los diferentes isotipos. La porción citoplásmica de la forma membranaria de la cadena μ contiene solo tres aminoácidos, mientras que la región citoplásmica de las cadenas pesadas de la IgG (cadenas pesadas γ) contiene de 20 a 30 aminoácidos. Las formas secretadas de los extremos de los anticuerpos terminan en las piezas de cola C, que también difieren entre los isotipos: μ tiene una pieza de cola larga (21 aminoácidos) que participa en la formación del pentámero, mientras que las IgG tienen una pieza de cola corta (tres aminoácidos).



tres aminoácidos de longitud; en las moléculas de IgG e IgE de membrana, es algo más larga, de hasta 30 aminoácidos de longitud.

La IgG y la IgE secretadas y todas las Ig de membrana, independientemente del isotipo, son monoméricas con respecto a la unidad estructural básica del anticuerpo (es decir, contienen dos cadenas pesadas y dos cadena ligeras). Por el contrario, las formas secretadas de IgM e IgA forman complejos multiméricos en los que están unidos mediante enlaces covalentes dos o más de las unidades estructurales centrales de anticuerpo de cuatro cadenas. La IgM puede secretarse en forma de pentámeros y hexámeros de estructuras centrales de cuatro cadenas, mientras que la IgA se secreta a menudo como un dímero. Estos complejos se forman por interacciones entre regiones, llamadas piezas de cola, que se localizan en los extremos carboxilo terminales de las formas secretadas de cadenas pesadas μ y α (v. tabla 5-2). Las moléculas multiméricas de IgM e IgA también contienen un polipéptido adicional de 15 kDa llamado cadena de unión (J, del inglés *joining*), que se une mediante un enlace disulfuro a las piezas de cola y sirve para estabilizar los complejos multiméricos y transportar multímeros a través de las células epiteliales desde la zona basolateral al extremo luminal. Como veremos más adelante, las formas multiméricas de anticuerpos se unen a los antígenos con mayor avidez que las monoméricas, incluso aunque los dos tipos de anticuerpos contengan regiones Fab, que individualmente se unan igual al antígeno.

Los anticuerpos de diferentes especies difieren entre sí en las regiones C y en partes estructurales de las regiones V. Por tanto, cuando se introducen moléculas de Ig de una especie en otra (p. ej., anticuerpos séricos equinos o anticuerpos monoclonales murinos inyectados en seres humanos), el receptor las considera extrañas, monta una respuesta inmunitaria y sintetiza anticuerpos en gran medida contra las regiones C de la Ig introducida. La respuesta crea a menudo una enfermedad llamada enfermedad del suero (v. capítulo 19), y con ello limita mucho la capacidad de tratar a sujetos con anticuerpos producidos en otras especies. Se han realizado muchos intentos de tratar de superar este problema con anticuerpos monoclonales, lo que se expondrá con mayor detalle más adelante.

Hay diferencias de secuencia más pequeñas entre los anticuerpos procedentes de diferentes sujetos incluso de la misma especie, lo que refleja polimorfismos heredados en los genes que codifican las regiones C de las cadenas pesadas y ligeras de Ig. Cuando un anticuerpo puede reconocer una variante polimórfica que se encuentra en sujetos de una especie, a las variantes se las denomina **alotipos,** y al anticuerpo que reconoce un determinante alotípico se le llama anticuerpo antialotípico. Las diferencias entre las regiones V del anticuerpo se concentran en los CDR y constituyen los **idiotipos** de los anticuerpos. Un anticuerpo que reconoce algún aspecto del CDR de otro anticuerpo se llama, por tanto, anticuerpo antiidiotípico. Hay teorías interesantes que proponen que los sujetos producen anticuerpos antiidiotípicos contra sus propios anticuerpos que controlan las respuestas inmunitarias, pero hay pocas pruebas que apoyen la importancia de este posible mecanismo de la regulación inmunitaria.

## Anticuerpos monoclonales

Un tumor de células plasmáticas (mieloma o plasmocitoma), como la mayoría de los tumores de origen celular, es monoclonal y, por tanto, produce anticuerpos de una sola especificidad. En la mayoría de los casos se desconoce la especificidad del anticuerpo tumoral, de manera que el anticuerpo del mieloma no puede utilizarse para detectar o unirse a moléculas de interés. Sin embargo, el descubrimiento de anticuerpos monoclonales producidos por estos tumores llevó a la idea de que es posible producir anticuerpos monoclonales similares de cualquier especificidad deseada inmortalizando células secretoras de anticuerpos individuales a partir de un animal inmunizado con un antígeno conocido. Georges Kohler y Cesar Milstein describieron en 1975 una técnica para conseguir esto, que ha resultado ser uno de los avances más valiosos de toda la investigación científica y la medicina clínica. El método se apoya en la fusión de linfocitos B procedentes de un animal inmunizado (habitualmente un ratón) con una línea celular inmortal de mieloma y el cultivo de las células en condiciones en las que las células normales y las tumorales no fusionadas no puedan sobrevivir (fig. 5-9). Las células fusionadas resultantes que crecen se llaman **hibridomas;** cada hibridoma produce solo una Ig, derivada de un linfocito B del animal inmunizado. Se estudia la unión al antígeno de interés de los anticuerpos secretados por muchos clones de hibridomas, y se selecciona y expande el clon con la especificidad deseada. Los productos de estos clones individuales son **anticuerpos monoclonales,** cada uno específico frente a un solo epítopo del antígeno usado para inmunizar al animal y para identificar los clones inmortalizados secretores de anticuerpos.

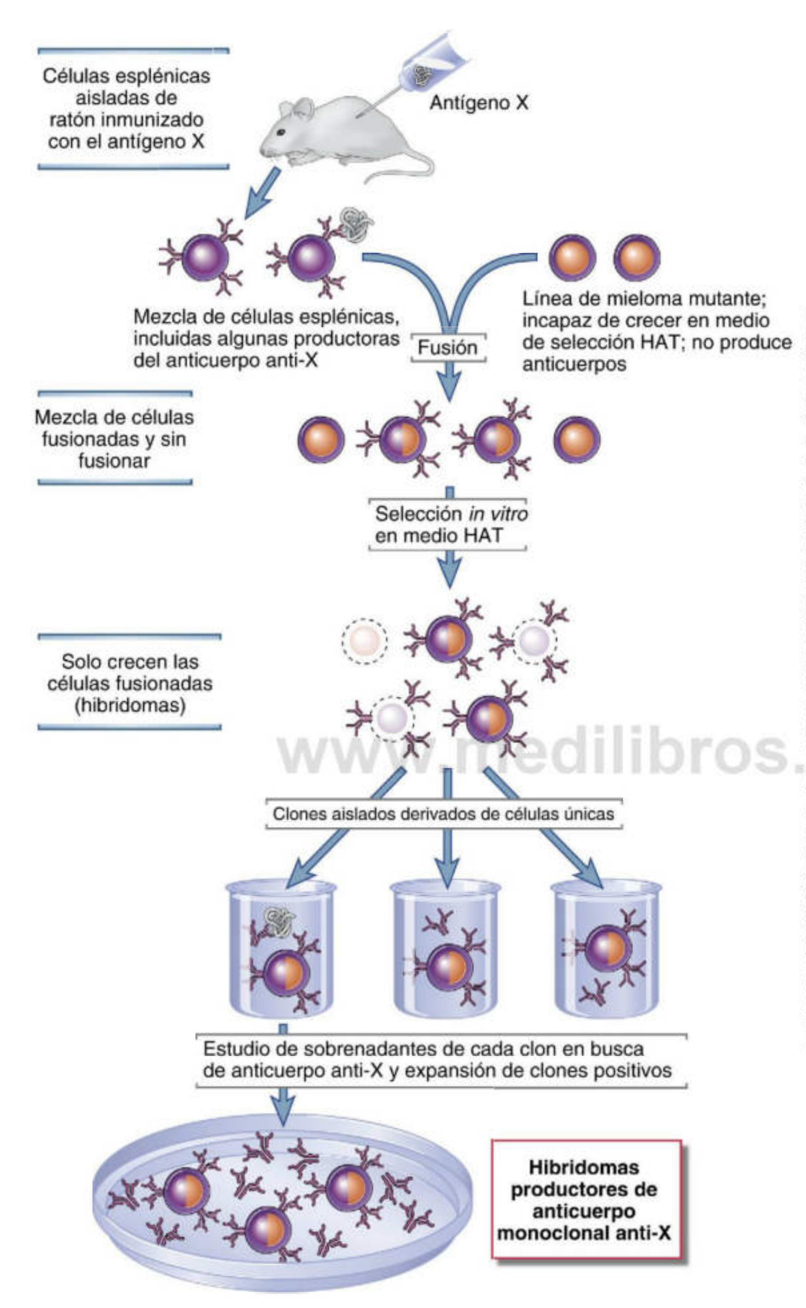





**FIGURA 5-9 La generación de anticuerpos monoclonales.** En este procedimiento se fusionan células esplénicas de un ratón inmunizado con un antígeno, o mezcla de antígenos conocidos, con una línea celular de mieloma que carece de una enzima mediante el uso de sustancias químicas, como el polietileno glicol, que pueden facilitar la fusión de las membranas plasmáticas y la formación de células híbridas que conserven muchos cromosomas de las parejas de fusión. La pareja de mieloma usada es una que no secreta su propia Ig. Estas células híbridas se colocan después en un medio de selección que permite la supervivencia solo de híbridos inmortalizados; estas células híbridas se cultivan después como clones celulares y se comprueba en ellas la secreción del anticuerpo de interés. El medio de selección incluye hipoxantina, aminopterina y timidina, y se llama, por tanto, medio HAT. Hay dos vías de síntesis de purina en la mayoría de las células, una *de novo,* que precisa tetrahidrofolato, y una vía de rescate, que usa la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). Se usan células del mieloma que carecen de HGPRT como parejas de fusión, y normalmente sobreviven usando la síntesis de purina *de novo.* En presencia de aminopterina no se produce tetrahidrofolato, lo que da lugar a un defecto en la síntesis de purina *de novo* y también a un defecto específico en la biosíntesis de pirimidina, en concreto en la generación de TMP a partir de dUMP. Las células híbridas reciben HGPRT de los esplenocitos y tienen la capacidad de proliferar de forma descontrolada a partir de la pareja de mieloma; si reciben hipoxantina y timidina, estas células pueden sintetizar ADN sin tetrahidrofolato. Como resultado de ello, en el medio HAT solo sobreviven las células híbridas.

Los anticuerpos monoclonales tienen muchas aplicaciones prácticas en la investigación y en el diagnóstico y tratamiento médicos. Algunas de sus aplicaciones frecuentes son las siguientes:

- ***Identificación de marcadores fenotípicos de tipos celulares particulares.*** La base de la clasificación moderna de los linfocitos y otros leucocitos es el reconocimiento de poblaciones celulares individuales con anticuerpos monoclonales específicos. Estos anticuerpos se han usado para definir marcadores de grupos diferenciación (CD, del inglés *cluster of differentiation*) de varios tipos celulares (v. capítulo 2).
- ***Inmunodiagnóstico.*** El diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas se apoya en la detección de antígenos o anticuerpos particulares en la sangre, la orina o los tejidos, usando anticuerpos monoclonales en el inmunoanálisis (v. apéndice IV).
- ***Identificación del tumor.*** Los anticuerpos monoclonales marcados específicos frente a varias proteínas celulares se usan para determinar el origen tisular de los tumores tiñendo secciones histológicas del tumor.
- ***Tratamiento.*** Los avances realizados en la investigación médica han llevado a la identificación de células y moléculas que participan en la patogenia de muchas enfermedades. Los anticuerpos monoclonales, debido a su exquisita especificidad, proporcionan los medios de dirigirse a estas células y moléculas. Hoy se usan diversos anticuerpos monoclonales como una forma de tratamiento (tabla 5-3). Algunos ejemplos son los anticuerpos contra la citocina factor de necrosis tumoral (TNF) usados para tratar la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, los anticuerpos contra el CD20 para el tratamiento de las leucemias de linfocitos B y para eliminar linfocitos B en ciertos trastornos autoinmunes, los anticuerpos contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico para dirigirse contra las células del cáncer, los anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (una citocina que promueve la angiogenia) en los pacientes con cáncer de colon, y otros.
- ***Análisis funcional de la superficie celular y de las moléculas secretadas.*** En la investigación biológica, los anticuerpos monoclonales que se unen a moléculas de la superficie celular y estimulan o inhiben funciones celulares particulares constituyen herramientas muy valiosas para definir las funciones de moléculas de superficie, como los receptores para los antígenos. Los anticuerpos monoclonales también se utilizan ampliamente para purificar poblaciones celulares concretas a partir de mezclas complejas con el fin de facilitar el estudio de sus propiedades y funciones.

Una de las limitaciones de los anticuerpos monoclonales para el tratamiento es que estos anticuerpos son más fáciles de producir inmunizando ratones, pero los pacientes tratados con anticuerpos murinos pueden producir anticuerpos contra la Ig murina llamados anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA, del inglés *human anti-mouse antibody*). Estos anticuerpos anti-Ig eliminan el anticuerpo monoclonal inyectado y también pueden provocar la enfermedad del suero (v. capítulo 19). Se han usado técnicas de ingeniería genética para ampliar la utilidad de los anticuerpos monoclonales. De un hibridoma pueden aislarse los ADN complementarios (ADNc) que codifican cadenas polipeptídicas de un anticuerpo monoclonal, y estos genes pueden manipularse en el laboratorio. Como se ha expuesto antes, solo porciones pequeñas de la molécula de anticuerpo son responsables de la unión al antígeno; el resto de la molécula de anticuerpo puede considerarse como un armazón. Esta organización estructural permite insertar segmentos de ADN que codifican las zonas de unión al antígeno procedentes de un anticuerpo monoclonal de ratón al ADNc que codifica una proteína de mieloma humano, lo que crea un gen híbrido. Cuando se expresa, la proteína híbrida resultante, que conserva la especificidad por el antígeno del monoclonal murino original, pero con la estructura central de una Ig humana, se denomina anticuerpo humanizado. Los anticuerpos monoclonales completamente humanizados también se utilizan en la clínica. Se obtienen usando métodos de exposición en fagos o en ratones con linfocitos B que expresan transgenes de Ig humanos. Los anticuerpos humanizados tienen menos probabilidades de parecer «extraños» en los seres humanos y de inducir respuestas contra el anticuerpo. No obstante, por razones desconocidas, una proporción de los sujetos que recibe anticuerpos monoclonales completamente humanizados como tratamiento produce anticuerpos bloqueantes.

## SÍNTESIS, ENSAMBLAJE Y EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE Ig

Las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, como la mayoría de las proteínas secretadas y de membrana, se sintetizan en los ribosomas unidos a la membrana del retículo endoplásmico rugoso. La proteína pasa al retículo endoplásmico, y durante este traslado se *N*-glucosilan las cadenas pesadas de Ig. El plegado adecuado de las cadenas pesadas de Ig y su ensamblaje con las cadenas ligeras están regulados por proteínas residentes en el retículo endoplásmico llamadas chaperonas. Estas proteínas, entre las que se encuentran la calnexina y una molécula llamada BiP (proteína ligadora, del inglés *binding protein*), se unen a los polipéptidos de Ig recién sintetizados y aseguran su retención o envío hacia su degradación, a no ser que se plieguen adecuadamente y se ensamblen en moléculas completas de Ig. La asociación covalente de las cadenas pesadas y ligeras, que estabiliza la formación de enlaces disulfuro, es parte del proceso de ensamblaje, y también tiene lugar en el retículo endoplásmico. Tras su ensamblaje, las moléculas de Ig se liberan de las chaperonas, se transportan a las cisternas del complejo de Golgi, donde se modifican los glúcidos, y después se dirigen a la membrana plasmática en vesículas. Los anticuerpos de membrana formados se anclan en la membrana plasmática, y la forma secretada se transporta al exterior de la célula.

***La maduración de los linfocitos B a partir de los progenitores de la médula ósea se acompaña de un cambio específico en la expresión del gen de las Ig, lo que da lugar a la producción de moléculas de Ig en diferentes formas*** (fig. 5-10). La primera célula en la línea del linfocito B que produce polipéptidos de Ig, llamada prelinfocito B, sintetiza la forma de membrana de la cadena pesada $\mu$. Estas cadenas $\mu$ se asocian a proteínas llamadas sustitutos de cadenas ligeras para formar el receptor del prelinfocito B, y una pequeña proporción del receptor del prelinfocito B sintetizado se expresa en la superficie celular. Los linfocitos B inmaduros y maduros producen cadenas ligeras $\kappa$ o $\lambda$, que se asocian a proteínas $\mu$ para formar moléculas de IgM. Los linfocitos B maduros expresan formas membranarias de IgM e IgD (las cadenas pesadas $\mu$ y $\delta$ asociadas a las cadenas ligeras $\kappa$ o $\lambda$). Estas Ig receptoras de membrana sirven de receptores en la superficie celular que reconocen antígenos e inician el proceso de activación del linfocito B. El receptor

**TABLA 5-3 Anticuerpos monoclonales en uso clínico**

| Diana | Efecto | Enfermedades |
|---|---|---|
| **Enfermedades inflamatorias (inmunitarias)** | | |
| Integrinas $\alpha 4$ | Bloqueo de salida de células inmunitarias al intestino y al SNC | Enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple |
| BAFF | Inhibición de supervivencia del linfocito B | Lupus eritematoso sistémico |
| CD3 | Eliminación de linfocitos T | Trasplante |
| CD11a | Bloqueo de migración de células inflamatorias | Psoriasis |
| CD20 | Eliminación de linfocitos B | Linfomas de linfocito B, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, otras enfermedades autoinmunes |
| CD25 (IL-2R$\alpha$) | Inhibición de función del linfocito T | Trasplante |
| IgE | Bloqueo de función de IgE | Asma relacionada con alergia |
| Receptor para IL-6 | Bloqueo de la inflamación | Artritis reumatoide |
| TNF | Bloqueo de la inflamación | Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis |
| **Cáncer** | | |
| CD30 | Eliminación de linfocitos | Linfoma anaplásico de célula grande y linfoma de Hodgkin |
| CD33 | Eliminación de células mielocíticas; activación de señales inhibidoras de células mielocíticas | Leucemia mielocítica aguda |
| CD52 | Eliminación de linfocitos | Leucemia linfocítica crónica |
| CTLA-4 | Activación de linfocitos T | Melanoma |
| EGFR | Inhibición del crecimiento de tumores epiteliales | Cáncer colorrectal, pulmonar y de cabeza y cuello |
| HER2/Neu | Inhibición se señales de EGF; eliminación de células tumorales | Cáncer de mama |
| PD-1 | Activación de linfocitos T efectores | Melanoma, carcinoma renal, otros tumores |
| PD-L1 | Activación de linfocitos T efectores | Melanoma, carcinoma renal, otros tumores |
| VEGF | Bloqueo de angiogenia tumoral | Cáncer de mama, cáncer de colon, degeneración macular senil |
| CD20 (v. arriba) | | |
| **Otras enfermedades** | | |
| C5 | Bloqueo de lisis mediada por el complemento | Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico |
| Glucoproteína IIb/IIIa | Inhibición de agregación plaquetaria | Enfermedad cardiovascular |
| Ligando de Rank | Bloqueo de señales de RANK | Osteoporosis tras menopausia, metástasis óseas de tumores sólidos |
| Proteína del VSR | Bloqueo de entrada de virus | Infección por virus sincitial respiratorio |

*BAFF,* familia de factor de activación del linfocito B; *CTLA-4,* antígeno de linfocito T citotóxico 4; *EGFR,* receptor para el factor de crecimiento epidérmico; *HER2/Neu,* receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano 2/Neu; *PD-1,* muerte programada 1; *PD-L1,* ligando de muerte programada 1; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular; *VSR,* virus sincitial respiratorio.



del prelinfocito B y el receptor del linfocito B para el antígeno se asocian de forma no covalente a otras dos proteínas integrales de membrana, Ig$\alpha$ y Ig$\beta$, que sirven para producir señales y son esenciales para la expresión en la superficie de IgM e IgD. Los acontecimientos moleculares y celulares en la maduración del linfocito B que subyacen a estos cambios en la expresión del anticuerpo se exponen con detalle en el capítulo 8.

Cuando los linfocitos B maduros se activan por antígenos y otros estímulos, las células se diferencian en células secretoras de anticuerpos. Este proceso también se acompaña de cambios en el patrón de producción de Ig. Uno de tales cambios es la mayor producción de la forma secretada de Ig respecto a la forma membranaria. Esta alteración se produce en el procesado posterior a la transcripción. El segundo cambio es la expresión de isotipos de cadena pesada de Ig diferentes a la IgM y la IgD, llamado cambio de isotipo de cadena pesada (o de clase). Los cambios ocurridos en la expresión de los anticuerpos después de la activación del linfocito B se expondrán en el capítulo 12.

## Semivida de los anticuerpos

La semivida de los anticuerpos circulantes es una medida de cuánto tiempo permanecen estos anticuerpos en la sangre tras ser secretados por los linfocitos B (o tras su inyección en el caso de un anticuerpo administrado). La semivida es el tiempo medio antes de que el número de moléculas de anticuerpo se reduzca a la mitad. Diferentes isotipos de anticuerpos tienen semividas muy diferentes en la circulación. La IgE tiene una semivida muy corta de unos 2 días en la circulación (aunque la IgE unida a la célula que se asocia al receptor para la IgE de

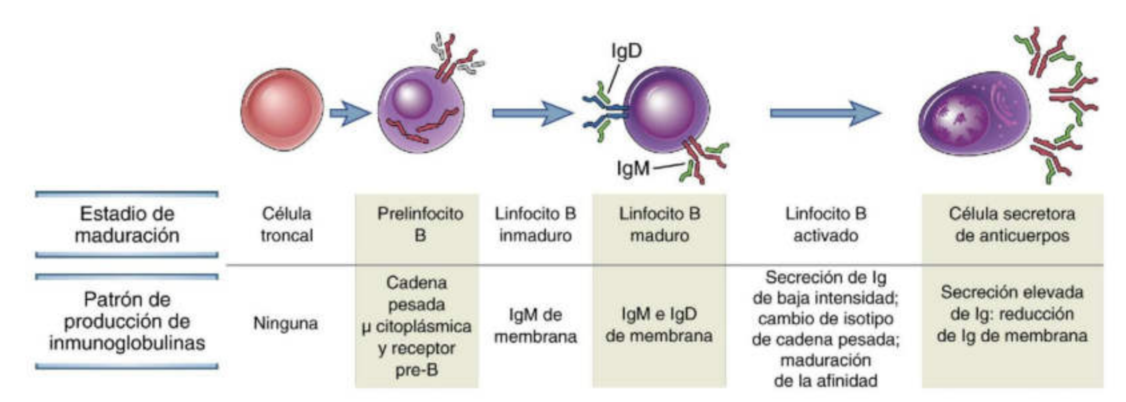



**FIGURA 5-10 Expresión de Ig durante la maduración del linfocito B.** Se muestran los estadios de la maduración del linfocito B con los cambios asociados en la producción de cadenas pesadas y ligeras de Ig. Las cadenas pesadas de IgM se muestran en rojo, las cadenas pesadas de IgD en azul y las cadenas ligeras en verde. Los acontecimientos moleculares que acompañan a estos cambios se exponen en los capítulos 8 y 12.

afinidad alta situado en los mastocitos tiene una semivida muy larga; v. capítulo 20). La IgA circulante tiene una semivida de unos 3 días y la IgM circulante una semivida de unos 4 días. Por el contrario, las moléculas de IgG circulantes tienen una semivida de unos 21 a 28 días.

La semivida larga de la IgG se atribuye a su capacidad de unirse al FcRn específico para el Fc llamado **receptor para el Fc neonatal** (FcRn), que también participa en el transporte de la IgG desde la circulación materna a través de la barrera placentaria, así como en la transferencia de IgG materna a través del intestino en los recién nacidos. El FcRn tiene una estructura que recuerda a la de las moléculas de la clase I del MHC (v. capítulo 6) y, en la placenta y el intestino neonatal, transporta moléculas de IgG a través de las células sin dirigirlas a los lisosomas. En los vertebrados adultos, el FcRn se encuentra en la superficie de las células endoteliales, macrófagos y otros tipos celulares, y se une a la IgG interiorizada por micropinocitosis en los endosomas ácidos. En los vertebrados adultos, el FcRn se encuentra en la superficie de las células endoteliales, los macrófagos y otros tipos de células, y se une a la IgG micropinocitosada en los endosomas ácidos. El FcRn no dirige a la IgG unida a los lisosomas, sino que la recicla a la superficie celular y la libera a un pH neutro, devolviendo la IgG a la circulación (fig. 5-11). Este secuestro intracelular de la IgG alejado de los lisosomas impide que se degraden con la misma rapidez que la mayoría de las demás proteínas séricas, incluidos otros isotipos de anticuerpos, y como resultado de ello, la IgG tiene una semivida relativamente larga. Hay algunas diferencias en las semividas de los cuatro isotipos humanos de IgG. La IgG2 tiene una semivida relativamente corta porque se une mal al FcRn. La IgG1 y la IgG3 son las de mayor semivida y las más eficientes en cuanto a funciones efectoras, como expondremos en el capítulo 13.

Esta semivida larga de la IgG se ha aprovechado para inyectar ciertas proteínas con fines terapéuticos, fusionando la parte con actividad biológica de la proteína a la porción Fc de la IgG. La porción Fc posibilita la unión de las proteínas al FcRn y de este modo amplía las semividas de las proteínas inyectadas. Una proteína de fusión con utilidad terapéutica es TNFR-Ig, que consta del dominio extracelular del tipo II del receptor para el TNF (TNFR) fusionado con un dominio Fc de IgG; se usa para tratar ciertos trastornos autoinmunes, como la artritis reumatoide y la psoriasis, en donde bloquea las acciones inflamatorias del TNF. Otra proteína de fusión con utilidad terapéutica es CTLA4-Ig, que contiene el dominio extracelular del receptor CTLA-4, que se une a los coestimuladores B7 (v. fig. 9-7), fusionado a la porción Fc de la IgG humana; se ha utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y puede servir de forma más amplia como tratamiento inmunodepresor.



## UNIÓN DEL ANTICUERPO A LOS ANTÍGENOS

Todas las funciones de los anticuerpos dependen de su capacidad para unirse de forma específica a los antígenos. A continuación consideraremos la naturaleza de los antígenos y cómo son reconocidos por los anticuerpos.

### Características de los antígenos biológicos

***Un antígeno es cualquier sustancia que pueda unirse específicamente a una molécula de anticuerpo o al receptor del linfocito T.*** Los anticuerpos pueden reconocer como antígenos a casi cualquier tipo de molécula biológica, como metabolitos intermediarios simples, azúcares, lípidos, autacoides y hormonas, así como macromoléculas, como glúcidos complejos, fosfolípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Esto contrasta con los linfocitos T, que reconocen, sobre todo, péptidos (v. capítulo 6).

***Aunque todos los antígenos son reconocidos por linfocitos o anticuerpos específicos, solo algunos antígenos son capaces de activar a los linfocitos.*** Las moléculas que estimulan las respuestas inmunitarias se llaman **inmunógenos.** Las macromoléculas son capaces de estimular a los linfocitos B para iniciar respuestas inmunitarias humorales, porque la activación del linfocito B requiere el acercamiento (entrecruzado) de múltiples receptores para el antígeno. Las sustancias químicas pequeñas, como el dinitrofenol, pueden unirse a anticuerpos y son, por tanto, antígenos, pero no pueden activar los linfocitos B por sí mismos (es decir, no son inmunógenos). Para generar anticuerpos específicos frente a tales sustancias químicas, los inmunólogos suelen unir múltiples copias de

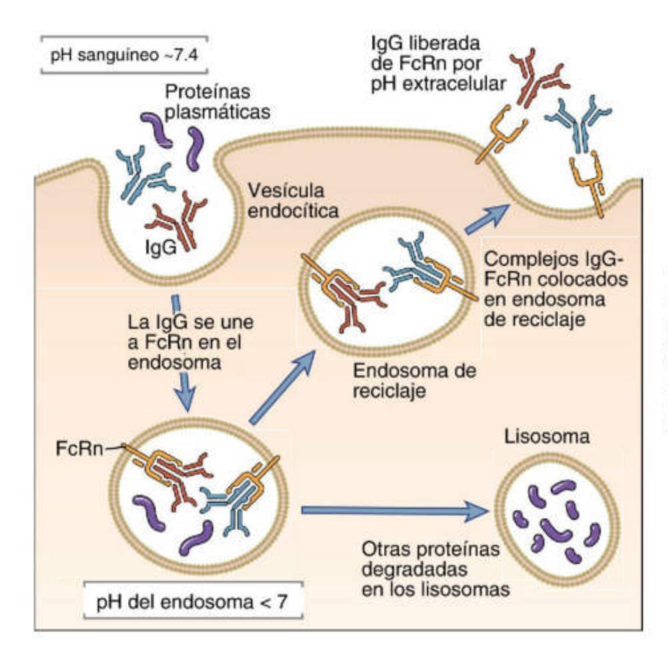



**FIGURA 5-11 El FcRn contribuye a la semivida larga de las moléculas de IgG.** Las moléculas de IgG introducidas por micropicnocitosis en las células endoteliales se unen al FcRn, un receptor para la IgG presente en el ambiente ácido de los endosomas. En las células endoteliales, el FcRn aleja a las moléculas de IgG de la degradación lisosómica y las libera cuando las vesículas se fusionan con la superficie celular, lo que expone a los complejos FcRn-IgG a un pH neutro.

moléculas pequeñas a proteínas o polisacáridos antes de la inmunización. En estos casos, la sustancia química pequeña se llama **hapteno** y la molécula grande con la que se conjuga se llama **transportador.** El complejo hapteno-transportador, al contrario que el hapteno libre, puede actuar como un inmunógeno (v. capítulo 12).

Las macromoléculas, como las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos, suelen ser mucho mayores que la región que se une al antígeno de una molécula de anticuerpo (v. fig. 5-6). Por tanto, cualquier anticuerpo se une solo a una porción de la macromolécula, lo que se llama **determinante** o **epítopo.** Estas dos palabras son sinónimas y se usan de forma intercambiable a lo largo de este libro. Las macromoléculas suelen contener múltiples determinantes, algunos de los cuales pueden estar repetidos, y cada uno de ellos, por definición, puede unirse a un anticuerpo. La presencia de múltiples determinantes idénticos en un antígeno se denomina **polivalencia** o **multivalencia.** La mayoría de las proteínas globulares no contienen múltiples epítopos idénticos ni son polivalentes, a no ser que estén en agregados. En el caso de los polisacáridos y los ácidos nucleicos, muchos epítopos idénticos pueden mostrar un espaciado regular, y se dice que las moléculas son polivalentes. Las superficies celulares, incluidas las de los microbios, muestran a menudo series polivalentes de determinantes antigénicos proteínicos o glucídicos. Los antígenos polivalentes pueden inducir el agrupamiento del receptor del linfocito B y así iniciar el proceso de activación del linfocito B (v. capítulo 7).

***La disposición espacial de diferentes epítopos en una sola molécula de proteína puede influir en su unión a los anticuerpos de diversas formas.*** Cuando los determinantes están bien separados, pueden unirse dos o más moléculas de anticuerpo al mismo antígeno proteínico sin influirse entre sí; se dice que tales determinantes no están solapados. Cuando dos determinantes están cerca, la unión del anticuerpo al primer determinante puede provocar una interferencia estérica con la unión del anticuerpo al segundo; se dice que tales determinantes están solapados. En casos más raros, la unión de un anticuerpo puede provocar un cambio en la estructura tridimensional del antígeno, influyendo de forma positiva o negativa en la unión a un segundo anticuerpo en otro lugar de la proteína por medios diferentes a un estorbo estérico. Tales interacciones se llaman efectos alostéricos.

***Cualquier forma o superficie disponible en una molécula que pueda reconocer un anticuerpo constituye un determinante antigénico o epítopo.*** Los determinantes antigénicos pueden definirse en cualquier tipo de compuesto, incluidos glúcidos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, entre otros. En el caso de las proteínas, la formación de algunos determinantes depende de la estructura primaria, y la formación de otros determinantes refleja la estructura terciaria o conformación (forma) (fig. 5-12). Los epítopos formados por varios aminoácidos adyacentes se llaman determinantes lineales. La zona de unión al antígeno de un anticuerpo puede acomodarse habitualmente a un determinante lineal compuesto de unos seis aminoácidos. Si aparecen determinantes lineales en la superficie externa o en una región de conformación extendida en la proteína original plegada, pueden ser accesibles a los anticuerpos. En otros casos, los determinantes lineales pueden ser inaccesibles en esta conformación original y aparecer solo cuando se desnaturaliza la proteína. Por el contrario, los determinantes tridimensionales están formados por aminoácidos que no están en una secuencia, pero se yuxtaponen en el espacio en la proteína plegada. Los anticuerpos específicos frente a ciertos determinantes lineales y los anticuerpos específicos frente a los determinantes tridimensionales pueden usarse para saber si una proteína está desnaturalizada o en su forma tridimensional original, respectivamente. Las proteínas

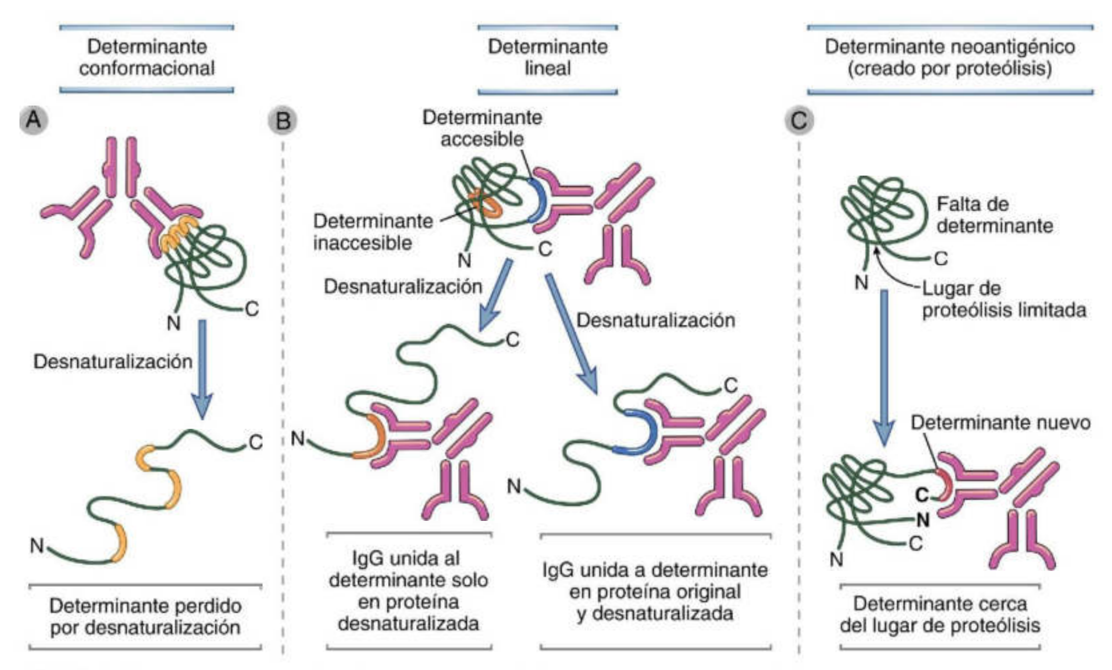



**FIGURA 5-12 La naturaleza de los determinantes antigénicos.** Los determinantes antigénicos (mostrados en naranja, rojo y azul) pueden depender del plegado de la proteína (conformación), así como de la estructura primaria. Algunos determinantes están accesibles en las proteínas originales y se pierden con la desnaturalización **(A),** mientras que otros se exponen solo al desplegarse la proteína **(B).** Los neodeterminantes se deben a modificaciones posteriores a la síntesis, como la escisión de un enlace peptídico **(C).**



pueden verse sujetas a modificaciones, como la glucosilación, la fosforilación, la ubicuitinación, la acetilación y la proteólisis. Estas modificaciones, al alterar la estructura de la proteína, pueden producir nuevos epítopos. Tales epítopos se llaman determinantes neoantigénicos y también pueden ser reconocidos por anticuerpos específicos.

## Base estructural y química de la unión al antígeno

***Las zonas de unión al antígeno de muchos anticuerpos son superficies planas que pueden acomodar epítopos tridimensionales de macromoléculas, lo que permite a los anticuerpos unirse a macromoléculas grandes*** (v. fig. 5-6). Los seis CDR, tres de la cadena pesada y tres de la cadena ligera, se extienden para formar una superficie ancha. En algunos anticuerpos específicos frente a moléculas pequeñas, como monosacáridos y fármacos, el antígeno se une en una hendidura generada por la aposición de los CDR de los dominios $V_L$ y $V_H$.

***El reconocimiento del antígeno por el anticuerpo implica una unión no covalente y reversible.*** Varios tipos de interacciones no covalentes pueden contribuir a la unión del anticuerpo al antígeno, como las fuerzas electrostáticas, los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de van der Waals y las interacciones hidrófobas. La importancia relativa de cada uno de ellos depende de las estructuras de la zona de unión de cada anticuerpo y del determinante antigénico. La fuerza de la unión entre una sola zona combinatoria de un anticuerpo y un epítopo de un antígeno se llama **afinidad** del anticuerpo. La afinidad suele representarse mediante una constante de disociación ($K_d$), que indica la facilidad con la que se separa un complejo antígeno-anticuerpo en sus constituyentes. Una $K_d$ pequeña indica una afinidad más fuerte o mayor en la interacción, porque es necesaria una concentración menor de antígeno y de anticuerpo para que se forme el complejo. La $K_d$ de los anticuerpos producidos en respuestas inmunitarias humorales típicas suele estar entre $10^{-7}$ M y $10^{-11}$ M aproximadamente. El suero de un sujeto inmunizado contendrá una mezcla de anticuerpos con diferentes afinidades por el antígeno, dependiendo, sobre todo, de la secuencia de aminoácidos del CDR.

Como la región bisagra de los anticuerpos les aporta flexibilidad, un solo anticuerpo puede unirse a un solo antígeno multivalente a través de más de un lugar de unión. Para la IgG o la IgE, esta unión puede afectar, como mucho, a dos lugares de unión, uno en cada Fab. Para la IgM pentamérica, sin embargo, un solo anticuerpo puede unirse hasta a 10 lugares diferentes (fig. 5-13). Los antígenos polivalentes tendrán más de una copia de un determinante particular. Aunque la afinidad de cualquier lugar de unión al antígeno será la misma para cada epítopo de un antígeno polivalente, la fuerza de la unión del anticuerpo con el antígeno deberá tener en cuenta la unión de todos estos lugares a todos los epítopos disponibles. Esta fuerza global de la unión se llama **avidez,** y es mucho mayor que la afinidad de cualquier lugar de unión al antígeno aislado. De este modo, una molécula de IgM de afinidad baja aún puede unirse fuertemente a un antígeno polivalente, debido a que muchas interacciones de afinidad

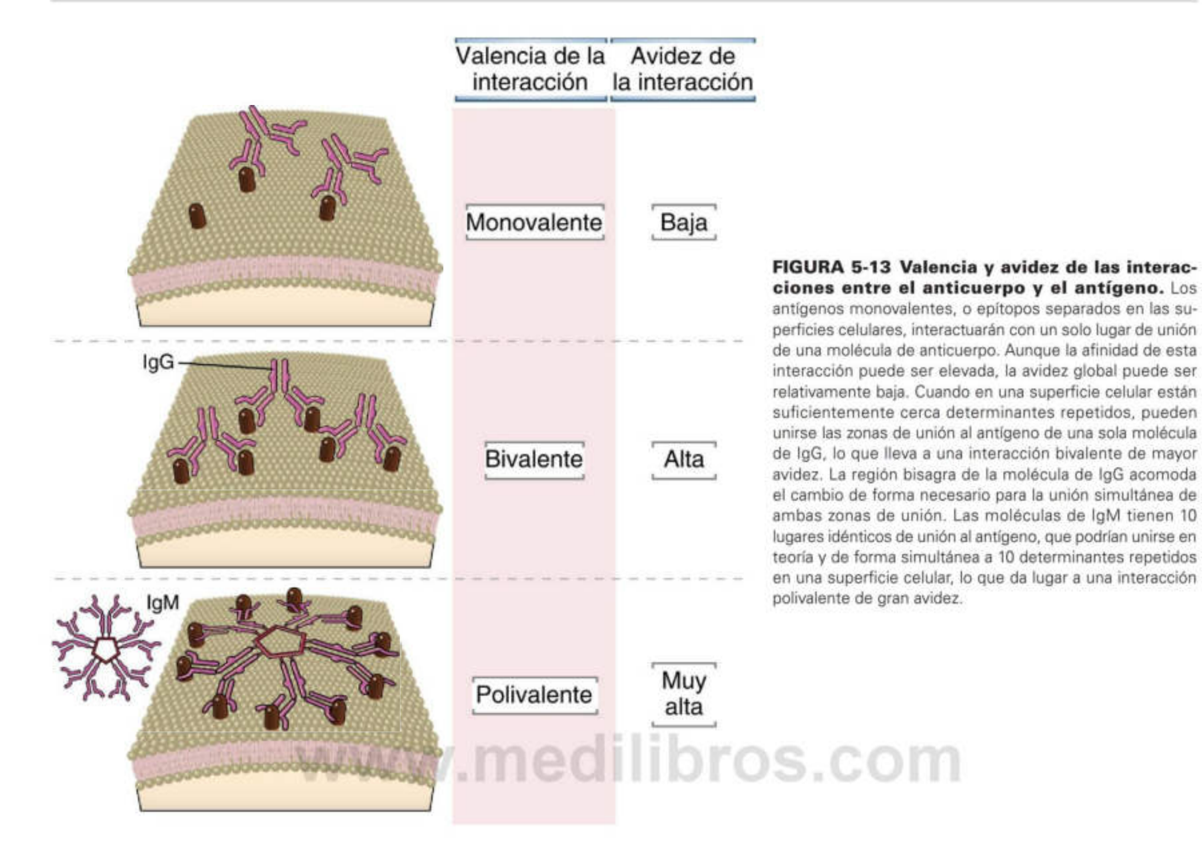





**FIGURA 5-13 Valencia y avidez de las interacciones entre el anticuerpo y el antígeno.** Los antígenos monovalentes, o epítopos separados en las superficies celulares, interactuarán con un solo lugar de unión de una molécula de anticuerpo. Aunque la afinidad de esta interacción puede ser elevada, la avidez global puede ser relativamente baja. Cuando en una superficie celular están suficientemente cerca determinantes repetidos, pueden unirse las zonas de unión al antígeno de una sola molécula de IgG, lo que lleva a una interacción bivalente de mayor avidez. La región bisagra de la molécula de IgG acomoda el cambio de forma necesario para la unión simultánea de ambas zonas de unión. Las moléculas de IgM tienen 10 lugares idénticos de unión al antígeno, que podrían unirse en teoría y de forma simultánea a 10 determinantes repetidos en una superficie celular, lo que da lugar a una interacción polivalente de gran avidez.

baja (hasta 10 por molécula de IgM) pueden producir una interacción con avidez elevada.

Los antígenos polivalentes son importantes desde el punto de vista de la activación del linfocito B, como se expuso antes. Las interacciones polivalentes entre el antígeno y el anticuerpo también tienen relevancia biológica, debido a que muchas funciones efectoras de los anticuerpos se activan de manera óptima cuando dos o más moléculas de anticuerpo se acercan al unirse a un antígeno polivalente. Si un antígeno polivalente se mezcla con un anticuerpo específico en un tubo de ensayo, los dos interactúan para formar **inmunocomplejos** (fig. 5-14). En la concentración correcta, llamada zona de equivalencia, el anticuerpo y el antígeno forman una red extensamente entrelazada de moléculas unidas tal que la mayor parte o todas las moléculas de antígeno y de anticuerpo se unen en grandes masas. Los inmunocomplejos pueden disociarse en agregados de menor tamaño aumentando la concentración de antígeno, de manera que las moléculas de antígeno libres desplacen al antígeno unido al anticuerpo (zona de exceso de antígeno) o aumentando el anticuerpo de manera que las moléculas de anticuerpo libres desplacen al anticuerpo unido de los determinantes antigénicos (zona de exceso de anticuerpo). Si se alcanza una zona de equivalencia en vivo, pueden formarse grandes inmunocomplejos en la circulación. Los inmunocomplejos que quedan atrapados en los tejidos o se forman en ellos pueden iniciar una reacción inflamatoria, lo que da lugar a enfermedades por inmunocomplejos (v. capítulo 19).

## RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN EN LAS MOLÉCULAS DE ANTICUERPO

Muchas características estructurales de los anticuerpos son fundamentales para su capacidad de reconocer antígenos y para sus funciones efectoras. En el siguiente apartado, resumiremos cómo contribuye la estructura de los anticuerpos a sus funciones.

### Características relacionadas con el reconocimiento del antígeno

Los anticuerpos son capaces de reconocer de forma específica una amplia variedad de antígenos con afinidades variables. Todas las características del reconocimiento del antígeno reflejan las propiedades de las regiones V del anticuerpo.

#### *Especificidad*

Los anticuerpos pueden ser muy específicos de los antígenos y distinguir entre pequeñas diferencias en la estructura química. Los experimentos realizados en el siglo XX demostraron que los anticuerpos producidos en respuesta al hapteno aminobenceno con un grupo sulfonato sustituido en posición meta se unirían fuertemente a este hapteno, pero débilmente o no a todos los isómeros con sustituciones en orto o para. Estos antígenos tienen una estructura similar y difieren solo en la localización del grupo sulfonato en el anillo benceno.

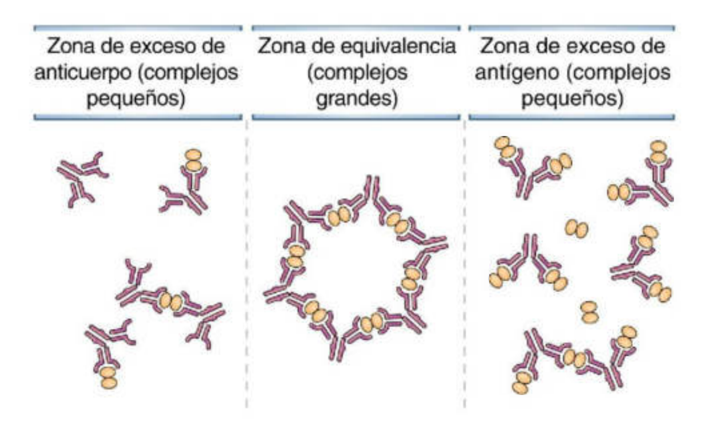



**FIGURA 5-14 Complejos antígeno-anticuerpo.** Los tamaños de los complejos antígeno-anticuerpo (inmunitarios) son una función de las concentraciones relativas del antígeno y el anticuerpo. Los complejos grandes se forman en concentraciones de antígenos multivalentes y anticuerpos que se llaman zona de equivalencia; los complejos son menores con exceso relativo de antígeno o anticuerpo.

La especificidad exquisita de los anticuerpos se aplica al reconocimiento de todas las clases de moléculas. Por ejemplo, los anticuerpos pueden distinguir entre dos determinantes proteínicos lineales que se diferencian en un solo aminoácido que tenga poco efecto en la estructura secundaria. Este grado alto de especificidad es necesario para que los anticuerpos generados en respuesta a los antígenos de un microbio no reaccionen habitualmente con moléculas propias con una estructura parecida ni con antígenos de otros microbios. Sin embargo, algunos anticuerpos producidos contra un antígeno pueden unirse a un antígeno diferente, pero con una estructura relacionada. A esto se le denomina **reacción cruzada.** Los anticuerpos que se producen en respuesta a un antígeno microbiano reaccionan a veces de forma cruzada con antígenos propios, y esto puede ser la base de ciertas enfermedades inmunitarias (v. capítulo 19).

### *Diversidad*

Como se ha mencionado ya en este capítulo, un sujeto es capaz de producir una enorme cantidad de anticuerpos con estructuras diferentes, quizás millones, cada uno con una especificidad distinta. La capacidad de los anticuerpos en cualquier sujeto de unirse de forma específica a un gran número de antígenos diferentes es un reflejo de la **diversidad** de los anticuerpos, y el grupo total de anticuerpos con diferentes especificidades representa el **repertorio** de anticuerpos. Los mecanismos génicos que generan tal gran repertorio de anticuerpos se producen solo en los linfocitos. Esta diversidad se genera por la recombinación aleatoria de un grupo limitado y heredado de secuencias de ADN de línea germinal para formar genes funcionales que codifican regiones V de cadenas pesadas y ligeras, así como por la adición de secuencias de nucleótidos durante el proceso de recombinación. Estos mecanismos se describen con detalle en el capítulo 8. Los millones de variaciones resultantes en la estructura se concentran en las regiones hipervariables de unión al antígeno de las cadenas ligeras y pesadas, y así determinan la especificidad frente a los antígenos.

### *Maduración de la afinidad*

La capacidad de los anticuerpos de neutralizar toxinas y microbios infecciosos depende de la unión fuerte de los anticuerpos. Como hemos expuesto, la unión fuerte se consigue con interacciones de avidez alta y afinidad alta. Un mecanismo para la generación de anticuerpos de afinidad alta es la producción de cambios sutiles en la estructura de las regiones V de los anticuerpos durante las respuestas inmunitarias humorales frente a los antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T. Estos cambios aparecen por un proceso de mutación somática en linfocitos B estimulados por el antígeno que genera nuevas estructuras de dominios V, algunos de los cuales se unen al antígeno con mayor afinidad que los dominios V originales (fig. 5-15). Los linfocitos B productores de anticuerpos con mayor afinidad se unen preferentemente al antígeno y, como resultado de la selección, se convierten en los linfocitos B dominantes en cada exposición posterior al antígeno. Este proceso, llamado **maduración de la afinidad,** da lugar a un aumento de la afinidad media de unión de los anticuerpos frente a un antígeno a medida que la respuesta inmunitaria humoral evoluciona. De este modo, un anticuerpo producido durante una respuesta inmunitaria primaria frente a un antígeno proteínico tiene a menudo una $K_d$ entre $10^{-7}$ y $10^{-9}$ M; en las respuestas secundarias, la afinidad aumenta, con una $K_d$ de $10^{-11}$ M o incluso menos. Los mecanismos de la maduración de la afinidad se exponen en el capítulo 12.

## Características relacionadas con las funciones efectoras

***Muchas de las funciones efectoras de las inmunoglobulinas están mediadas por las porciones Fc de las moléculas, y los isotipos de anticuerpo que difieren en estas regiones Fc realizan funciones distintas.*** Hemos mencionado antes que las funciones efectoras de los anticuerpos requieren la unión de regiones C de la cadena pesada, que compone las porciones Fc, a otras células y proteínas plasmáticas. Por ejemplo, la IgG cubre los microbios y los marca para los neutrófilos y los macrófagos para que sean fagocitados por ellos. Esto se debe a que el antígeno que forma complejo con la molécula de IgG es capaz de unirse, a través de su región Fc, a FcRc específicos de la cadena pesada γ (FcR) que se expresan en los neutrófilos y en los macrófagos. Por el contrario, la IgE se une a los mastocitos e induce su desgranulación, porque los mastocitos expresan FcR específicos para la IgE. Otro mecanismo efector de la inmunidad humoral que depende del Fc es la activación de la vía clásica del sistema del complemento. El sistema genera mediadores inflamatorios y promueve la fagocitosis y la lisis de los microbios. Se inicia por la unión de una proteína del complemento llamada C1q a las porciones Fc de la IgG o la IgM que forman complejos con el antígeno. Las

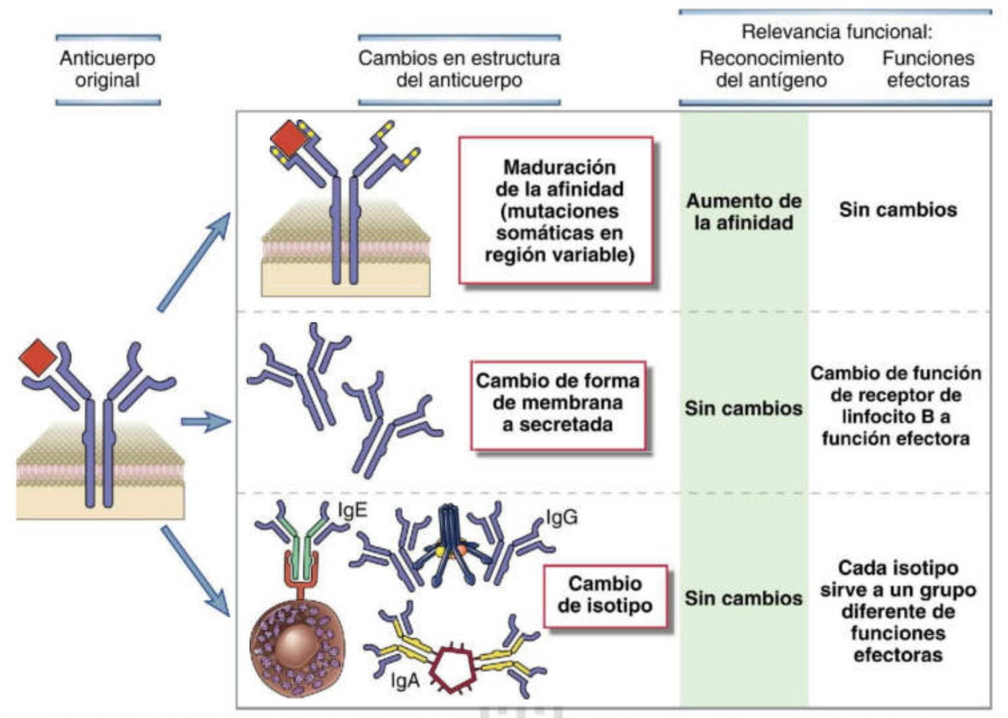





**FIGURA 5-15 Cambios en la estructura del anticuerpo durante las respuestas inmunitarias humorales.** La ilustración muestra los cambios en la estructura de los anticuerpos que pueden producirse en la progenie de linfocitos B activados (un clon) y los cambios relacionados en su función. Durante la maduración de la afinidad, las mutaciones en la región V (indicadas por los puntos amarillos) provocan cambios en la especificidad fina sin cambios en las funciones efectoras que dependen de la región C. Los linfocitos B activados pueden cambiar la producción de anticuerpos que se unen en gran medida a la membrana, que contienen regiones transmembranarias y citoplásmicas, a anticuerpos secretados. Los anticuerpos secretados pueden mostrar o no mutaciones del gen V (es decir, que la secreción de anticuerpos se produce antes y después de la maduración de la afinidad). En el cambio de isotipo, las regiones C cambian (lo que se indica por un cambio de color del púrpura al verde o amarillo) sin cambios en la región V que se une al antígeno. El cambio de isotipo se observa en los anticuerpos unidos a la membrana y en los secretados. La base molecular de estos cambios se expone en el capítulo 12.

zonas de unión al FcR y al complemento de los anticuerpos se encuentran dentro de los dominios C de la cadena pesada de los diferentes isotipos (v. fig. 5-1). La estructura y las funciones de los FcR y de las proteínas del complemento se exponen con detalle en el capítulo 13.

***Las funciones efectoras de los anticuerpos las inician solo moléculas de Ig que se han unido a antígenos, y no Ig libres.*** La razón de que solo los anticuerpos con antígenos unidos activen los mecanismos efectores es que es necesaria la unión de dos o más porciones Fc de anticuerpo adyacentes a varios sistemas efectores para activarlos, como las proteínas del complemento y los FcR de los fagocitos (v. capítulo 13). Este requisito de moléculas de anticuerpo adyacentes asegura que las funciones efectoras se dirijan específicamente hacia la eliminación de los antígenos reconocidos por el anticuerpo, y que anticuerpos libres circulantes no desencadenen, de un modo inútil e inapropiado, respuestas efectoras.

***Los cambios en los isotipos de los anticuerpos durante las respuestas inmunitarias humorales influyen en cómo actúan las respuestas para erradicar el antígeno.*** Después de la estimulación por un antígeno, un solo clon de linfocitos B puede producir anticuerpos con diferentes isotipos que, no obstante, poseen idénticos dominios V y, por tanto, idéntica especificidad por el antígeno. Los linfocitos B vírgenes producen simultáneamente IgM e IgD, que actúan como receptores de membrana para los antígenos. Cuando antígenos extraños activan estos linfocitos B, habitualmente de origen microbiano, pueden sufrir un proceso llamado **cambio de isotipo** (o **clase**) en el que el tipo de región $C_H$, y, por tanto, el isotipo de anticuerpo producido por el linfocito B, cambia, pero las regiones V y la especificidad no (v. fig. 5-15). Como resultado del cambio de isotipo, una progenie diferente del linfocito B original que expresaba IgM e IgD puede producir isotipos y subtipos más capaces de eliminar el antígeno. Por ejemplo, la respuesta de anticuerpos a muchas bacterias y virus está dominada por anticuerpos IgG, que promueven la fagocitosis de los microbios, y la respuesta a los helmintos consta, sobre todo, de IgE, que ayuda a destruir los parásitos. El cambio al isotipo IgG también prolonga la eficacia de las respuestas inmunitarias humorales, debido a la semivida larga de los anticuerpos IgG. Los mecanismos y relevancia funcional del cambio de isotipo se exponen en el capítulo 12.

***Las regiones C de la cadena pesada de los anticuerpos también determinan la distribución tisular de las moléculas***

***de anticuerpo.*** Como se ha mencionado, después de que se activen los linfocitos B, pierden gradualmente la expresión del anticuerpo unido a la membrana y expresan más la proteína secretada (v. fig. 5-15). La IgA puede secretarse de forma eficiente a través del epitelio mucoso, y es la principal clase de anticuerpo en las secreciones mucosas y en la leche (v. capítulo 14). Los recién nacidos están protegidos de las infecciones por los anticuerpos IgG que adquieren de sus madres a través de la placenta durante la gestación y a través del intestino poco después del nacimiento. Esta transferencia de IgG materna está mediada por el FcRc, que describimos antes como el receptor responsable de la semivida larga del anticuerpo IgG.

## RESUMEN

- Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, son una familia de glucoproteínas con una estructura relacionada que los linfocitos B producen en la forma membranaria o secretada.
- Los anticuerpos unidos a la membrana sirven de receptores que median la activación inducida por el antígeno de los linfocitos B.
- Los anticuerpos secretados funcionan como mediadores de la inmunidad humoral específica, al activar varios mecanismos efectores que sirven para eliminar los antígenos unidos a ellos.
- Las regiones de unión al antígeno de las moléculas de anticuerpo son muy variables y cualquier sujeto puede producir millones de anticuerpos diferentes, cada uno con diferente especificidad por el antígeno.
- Todos los anticuerpos tienen una estructura nuclear simétrica común de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas unidas por enlaces covalentes, con cada cadena ligera unida a una cadena pesada. Cada cadena consta de dos o más dominios de Ig plegados de forma independiente de unos 110 aminoácidos, que contienen secuencias conservadas y enlaces disulfuro intracatenarios.
- Los dominios N terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman las regiones V de las moléculas de anticuerpo, que difieren entre los anticuerpos de diferentes especificidades. Las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras contienen cada una tres regiones hipervariables separadas de unos 10 aminoácidos que se ensamblan en el espacio, de modo que forman la zona de unión al antígeno de la molécula de anticuerpo.
- Los anticuerpos se clasifican en diferentes isotipos y subtipos en función de diferencias en las regiones C de la cadena pesada, que constan de tres o cuatro dominios C de Ig, y estas clases y subclases tienen propiedades funcionales diferentes. Las clases de anticuerpo se denominan IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. Las dos cadenas ligeras de una sola molécula de Ig tienen el mismo isotipo de cadena ligera, κ o λ, que difieren en sus dominios C únicos.
- La mayoría de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones C de las cadenas pesadas, pero estas funciones las induce la unión de los antígenos a la zona de unión de la región V.
- Los anticuerpos monoclonales se producen a partir de un solo clon de linfocitos B y reconocen un solo determinante antigénico. Los anticuerpos monoclonales pueden generarse en el laboratorio y se usan ampliamente en la investigación, el diagnóstico y el tratamiento.
- Los antígenos son sustancias que se unen específicamente a los anticuerpos o los receptores del linfocito T para el antígeno. Los antígenos que se unen a los anticuerpos son una amplia variedad de moléculas biológicas, como azúcares, lípidos, glúcidos, proteínas y ácidos nucleicos. Esto contrasta con la mayoría de los receptores del linfocito T para el antígeno, que reconocen solo antígenos peptídicos.
- Los antígenos macromoleculares contienen múltiples epítopos o determinantes, cada uno reconocido por un anticuerpo. Los epítopos lineales de los antígenos proteínicos constan de una secuencia de aminoácidos adyacentes, y los determinantes tridimensionales están formados por el plegado de una cadena polipeptídica.
- La afinidad de la interacción entre la zona de unión al antígeno de una sola molécula de anticuerpo y un solo epítopo se representa generalmente por la constante de disociación ($K_d$), que se calcula a partir de los datos de la unión. Los antígenos polivalentes contienen múltiples epítopos idénticos, a los que pueden unirse moléculas idénticas de anticuerpo. Los anticuerpos pueden unirse simultáneamente a dos o, en el caso de la IgM, hasta 10 epítopos idénticos, lo que aumenta la avidez de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno.
- Las concentraciones relativas de antígenos polivalentes y de anticuerpos pueden favorecer la formación de inmunocomplejos que pueden depositarse en los tejidos y causar lesiones.
- La unión del anticuerpo al antígeno puede ser muy específica y distinguir pequeñas diferencias en las estructuras químicas, pero pueden surgir reacciones cruzadas en las que el mismo anticuerpo se una a dos o más antígenos.
- En el curso de una respuesta inmunitaria pueden producirse varios cambios en la estructura de los anticuerpos producidos por un clon de linfocitos B. Los linfocitos B producen inicialmente solo Ig unida a la membrana, pero en los linfocitos B activados y las células plasmáticas, se secretan Ig solubles con la misma especificidad antigénica que el receptor Ig original unido a la membrana. Los cambios en el uso de los segmentos génicos de la región C sin cambios en las regiones V son la base del cambio de isotipo, que conduce a cambios en la función efectora sin alterar la especificidad. Las mutaciones puntuales en las regiones V de un anticuerpo específico frente a un antígeno aumentan la afinidad por ese antígeno (maduración de la afinidad).



## LECTURAS RECOMENDADAS

### Estructura y función de los anticuerpos

Corti D, Lanzavecchia A: Broadly neutralizing antiviral antibodies, *Annual Review of Immunology* 31:705-742, 2013.

Danilova N, Amemiya CT: Going adaptive: the saga of antibodies, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1168:130-155, 2009.

Fagarasan S: Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut, *Current Opinion in Immunology* 20:170-177, 2008.

Law M, Hengartner L: Antibodies against viruses: passive and active immunization, *Current Opinion in Immunology* 20:486-492, 2008.

## Aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos

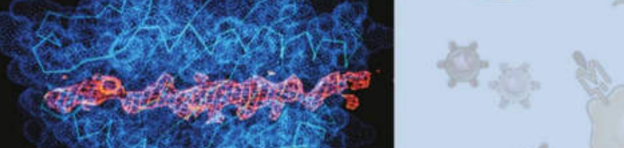
Chan AC, Carter PJ: Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation, *Nature Reviews Immunology* 10:301-316, 2010.

Kohler G, Milstein C: Continuous culture of fused cells secreting antibody of predetermined specificity, *Nature* 256:495-497, 1975.

Lonberg N: Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms, *Current Opinion in Immunology* 20:450-459, 2008.

Weiner LM, Surana R, Wang S: Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy, *Nature Reviews Immunology* 10:317-327, 2010.

Wilson PC, Andrews SF: Tools to therapeutically harness the human. antibody response, *Nature Reviews Immunology* 12:709-719, 2012.



CAPÍTULO

6

# Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y presentación del antígeno a los linfocitos T





Las principales funciones de los linfocitos T son erradicar las infecciones producidas por los microbios intracelulares y activar otras células, como los macrófagos y los linfocitos B. Para ejercer estas funciones, los linfocitos T tienen que superar varios desafíos.

- Hay muy pocos linfocitos T vírgenes específicos frente a cualquier antígeno, y este pequeño número debe ser capaz de localizar el antígeno extraño y eliminarlo. Los microbios y otros antígenos pueden localizarse en casi cualquier lugar del cuerpo. Es imposible que los pocos linfocitos T específicos frente a cualquier antígeno patrullen constantemente por todos los posibles tejidos por los que los antígenos pueden entrar o producirse. La solución a este problema requiere un sistema especializado de captura y transporte del antígeno hasta los órganos linfáticos a través de los que circulan los linfocitos T y en los que pueden iniciarse las respuestas. Las células especializadas que capturan y presentan antígenos y activan los linfocitos T se llaman **células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cells*).**
- Las funciones de la mayor parte de los linfocitos T requieren su interacción con otras células, que pueden ser células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y cualquier célula del anfitrión infectada. Para asegurar que los linfocitos T interactúen con otras células y no con los antígenos solubles, los receptores del linfocito T para el antígeno están diseñados para ver antígenos presentados por moléculas de la superficie de las células y no antígenos situados en microbios ni antígenos libres en la circulación o los líquidos extracelulares. Esto contrasta vivamente con los linfocitos B, cuyos receptores para el antígeno y productos secretados, los anticuerpos, pueden reconocer antígenos en las superficies microbianas y antígenos solubles, así como antígenos asociados a las células. La tarea de presentar los antígenos asociados a la célula del anfitrión a los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ la realizan proteínas especializadas llamadas moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*),** que se expresan en las superficies de las células del anfitrión.
- Diferentes linfocitos T responden a antígenos microbianos en diferentes compartimentos celulares. Por ejemplo, la defensa contra los virus en la circulación debe estar mediada por anticuerpos, y la producción de anticuerpos más eficaces requiere la participación de los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores. Pero si el mismo virus infecta una célula tisular, se hace inaccesible al anticuerpo y su erradicación requiere que linfocitos T citotóxicos (CTL) $CD8^+$ maten a las células infectadas y eliminen el reservorio de la infección. Esta dicotomía existe porque las APC manejan los antígenos derivados de lugares extracelulares o intracelulares de forma diferente y los presentan a diferentes clases de linfocitos T. Las moléculas del MHC desempeñan una función crucial en la segregación de los antígenos del exterior de la célula de los de dentro y presentándolos a diferentes poblaciones de linfocitos T.

De este modo, la captura y presentación del antígeno a los linfocitos T es un proceso especializado que es esencial para desencadenar respuestas óptimas del linfocito T. El esclarecimiento de la biología celular y la base molecular de este complejo proceso ha sido un logro impresionante, que se ha basado en experimentos funcionales, análisis bioquímicos y en la biología estructural. En este capítulo describiremos cómo los antígenos son capturados y presentados a los linfocitos T. En el capítulo 7 describiremos los receptores para el antígeno de los linfocitos T, y en los capítulos 9, 10 y 11 la activación y las funciones efectoras de los linfocitos T.

## PROPIEDADES DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR LOS LINFOCITOS T

Nuestro conocimiento actual del reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T es la culminación de un gran número de investigaciones que comenzó con estudios de la naturaleza de los antígenos que estimulan la inmunidad celular. Los primeros experimentos mostraron que las formas fisicoquímicas de los antígenos reconocidos por los linfocitos T son diferentes de los reconocidos por los linfocitos B y los anticuerpos, y este conocimiento condujo al descubrimiento de la forma de reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T tiene varias características especiales (tabla 6-1).

***La mayoría de los linfocitos T reconocen solo péptidos cortos,*** mientras que los linfocitos B pueden reconocer péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, glúcidos, lípidos y sustancias químicas pequeñas. Como resultado de ello, las respuestas inmunitarias mediadas por el linfocito T suelen estar inducidas por antígenos proteínicos extraños (la fuente natural de péptidos extraños), mientras que las respuestas inmunitarias humorales las inducen proteínas y antígenos no proteínicos. Algunos linfocitos T son específicos de sustancias químicas pequeñas, como el dinitrofenol, el urusiol del zumaque venenoso, los anillos β-lactámicos de los antibióticos penicilínicos e, incluso, iones de níquel. En estas situaciones, es probable que las sustancias químicas, llamadas haptenos, se unan a proteínas propias, incluidas las moléculas del MHC, y que los linfocitos T reconozcan los péptidos conjugados con el hapteno o las moléculas del MHC alteradas La especificidad referida al péptido de los linfocitos T es cierta en los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$; como expondremos al final de este capítulo, hay algunas poblaciones pequeñas de linfocitos T que son capaces de reconocer antígenos no proteínicos.

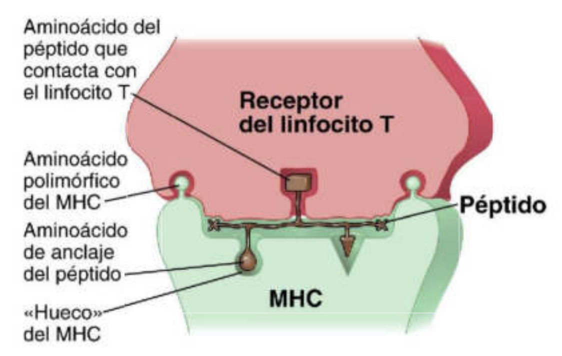



**FIGURA 6-1 Un modelo de reconocimiento de un complejo péptido-MHC por el linfocito T.** Esta ilustración esquemática representa una molécula del MHC unida a un péptido, que lo presenta al receptor del linfocito T, que a su vez reconoce dos aminoácidos polimórficos de la molécula del MHC y uno del péptido.

**TABLA 6-1 Características del reconocimiento del antígeno dependiente del MHC por los linfocitos T**

| Características de los antígenos reconocidos por los linfocitos T | Explicación |
|---|---|
| La mayoría de los linfocitos T reconocen péptidos y no otras moléculas | Solo los péptidos se unen a las moléculas del MHC |
| Los linfocitos T reconocen péptidos lineales y no determinantes tridimensionales de los antígenos proteínicos | Los péptidos lineales se unen a las hendiduras de las moléculas del MHC y durante la generación de estos péptidos se pierde la estructura tridimensional de la proteína |
| Los linfocitos T reconocen antígenos asociados a las células y antígenos no solubles | La mayor parte de los receptores del linfocito T reconocen solo complejos péptido-MHC, y las moléculas del MHC son proteínas de membrana que muestran péptidos unidos de forma estable en las superficies celulares |
| Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ reconocen preferentemente antígenos captados de los medios extracelular y citosólico, respectivamente | Las vías de ensamblaje de las moléculas del MHC aseguran que las moléculas de la clase II presenten péptidos que derivan de proteínas extracelulares y se captan en vesículas en la APC y que las moléculas de la clase I presenten péptidos de proteínas citosólicas; CD4 y CD8 se unen a regiones no polimórficas de las moléculas de las clases II y I del MHC, respectivamente |

***Los receptores para el antígeno de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ son específicos frente a los antígenos peptídicos que presentan las moléculas del MHC*** (fig. 6-1). Los receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T cell receptor*) han evolucionado para ser específicos frente a moléculas del MHC, cuya función normal es presentar péptidos. Como veremos en el capítulo 8, el reconocimiento del MHC es también necesario para la maduración de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y esto asegura que todos los linfocitos T maduros se restrinjan al reconocimiento únicamente de moléculas del MHC con antígenos unidos. Las moléculas del MHC pueden ligar y presentar péptidos y no otras estructuras químicas, y este es el motivo por el que la mayoría de los linfocitos T reconocen solo péptidos. Como expondremos después, las moléculas del MHC son muy polimórficas y las variaciones en las moléculas del MHC entre los sujetos influyen en el péptido que ligan y en su reconocimiento por el linfocito T. Un solo linfocito T puede reconocer un péptido específico presentado por solo uno entre el gran número de diferentes moléculas del MHC que existen. Este fenómeno se llama **restricción por el MHC,** cuya base molecular describiremos más tarde en el capítulo.

Empezaremos nuestra exposición de la presentación del antígeno describiendo cómo las APC capturan antígenos y los transportan para los linfocitos T.

## CAPTURA DEL ANTÍGENO Y FUNCIONES DE LA CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENOS

El conocimiento de que son necesarias otras células además de los linfocitos T para presentar antígenos a los linfocitos T procede, en primer lugar, de estudios en los que se inyectaron

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

a ratones antígenos proteínicos marcados que se sabía que desencadenaban respuestas de linfocitos T, con el fin de estudiar a qué linfocitos T se unían (y, por implicación, reconocían). El resultado fue que los antígenos inyectados se asociaron sobre todo a células no linfocíticas, lo que fue una sorpresa dado que se sabía que los linfocitos eran las células que respondían a los antígenos extraños. A este tipo de experimento le siguieron rápidamente estudios que mostraban que los antígenos proteínicos que estaban asociados físicamente a los macrófagos eran mucho más inmunógenos, en una base molar, que los mismos antígenos inyectados en ratones en la forma soluble. En estos primeros experimentos, las poblaciones de macrófagos estudiadas incluían células dendríticas, dado que, como se expone en el siguiente apartado, a los linfocitos T vírgenes les activan mejor las células dendríticas. Experimentos posteriores con cultivos celulares mostraron que los linfocitos T CD4⁺ purificados no podían responder a los antígenos proteínicos, pero que respondían muy bien si se añadían a los cultivos células diferentes a los linfocitos T como células dendríticas o macrófagos. Estos resultados llevaron a la idea de que un paso fundamental en la inducción de una respuesta de linfocitos T es la presentación del antígeno a los linfocitos T por otras células, y nació el nombre de *células presentadoras de antígenos*. La primera APC identificada fue el macrófago, y los linfocitos T que respondían eran linfocitos cooperadores CD4⁺. Pronto quedó claro que varias poblaciones celulares podían actuar como APC en diferentes situaciones. Por acuerdo, APC es todavía el término usado para referirse a las células especializadas que presentan antígenos a los linfocitos T CD4⁺; como veremos más adelante en el capítulo, todas las células nucleadas pueden presentar antígenos proteínicos a los linfocitos T CD8⁺, pero no todas se llaman APC.

Empezamos con una exposición de algunas de las propiedades generales de las APC para los linfocitos T CD4⁺.

- ***Diferentes tipos celulares actúan como APC activando linfocitos T vírgenes y linfocitos T efectores previamente diferenciados*** (fig. 6-2 y tabla 6-2). Las células dendríticas son las APC más eficaces en la activación de los linfocitos T vírgenes y, por tanto, en el inicio de las respuestas de linfocitos T. Los macrófagos y los linfocitos B también funcionan como APC, pero, sobre todo, de linfocitos T CD4⁺ cooperadores previamente activados en lugar de linfocitos T vírgenes. Sus funciones como APC se describen más adelante en este capítulo, y con más detalle en los capítulos 10 y 12. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B expresan moléculas de la clase II del MHC y otras moléculas implicadas en la estimulación de linfocitos T, y son, por tanto, capaces de activar los linfocitos T CD4⁺. Por esta razón, estos tres tipos celulares han recibido el nombre de APC profesionales; sin embargo, este término se usa a veces para referirse solo a las células dendríticas, porque es el único tipo de célula cuya función principal es capturar y presentar antígenos, y la única APC capaz de iniciar respuestas primarias de linfocitos T.
- ***Las APC exponen complejos péptido-MHC para su reconocimiento por los linfocitos T, y también proporcionan estímulos adicionales necesarios para obtener respuestas completas de los linfocitos T.*** Ya que el antígeno es la primera señal, estos estímulos a veces se denominan «segundas señales».



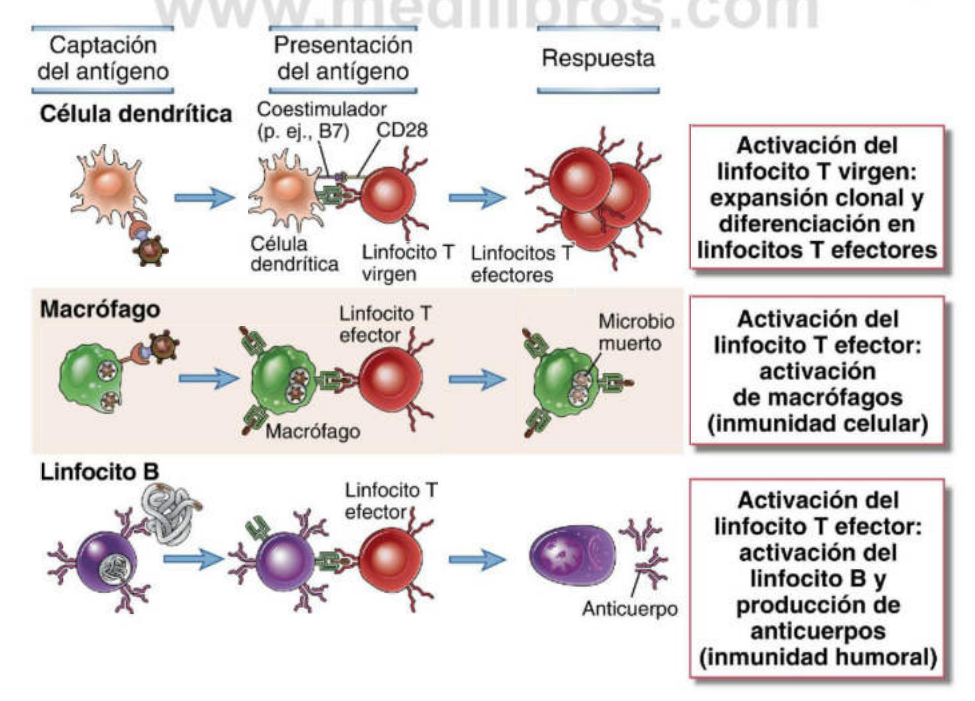



**FIGURA 6-2 Funciones de diferentes células presentadoras de antígenos.** Los tres tipos principales de APC para los linfocitos T CD4⁺ actúan presentando antígenos en diferentes estadios y en diferentes tipos de respuestas inmunitarias. Observe que los linfocitos T efectores activan a los macrófagos y a los linfocitos B al producir citocinas y expresar moléculas de superficie; estas se describirán en capítulos posteriores.



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

**TABLA 6-2 Propiedades y funciones de la célula presentadora de antígenos**

| | Expresión de | | |
|---|---|---|---|
| **Tipo celular** | **Clase II del MHC** | **Coestimuladores** | **Principal función** |
| Células dendríticas | Constitutiva; aumenta con la maduración; aumenta con IFN-γ | Constitutiva; expresión aumentada con señales TLR, IFN-γ, interacciones CD40-CD40L | Inicio de respuestas de linfocitos T frente a antígenos proteínicos (cebado) |
| Macrófagos | Baja o negativa; aumenta con IFN-γ | Expresión aumentada con señales TLR, IFN-γ, interacciones CD40-CD40L | Fase efectora de respuestas inmunitarias celulares (lisis potenciada por el linfocito T de microbios fagocitados) |
| Linfocitos B | Constitutiva; aumenta con IL-4 | Expresión aumentada con linfocitos T (interacciones CD40-CD40L), entrecruzamiento del receptor para el antígeno | Presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+ cooperadores en las respuestas inmunitarias humorales (interacciones afines entre linfocitos T y B cooperadores) |
| Células endoteliales vasculares | Inducible con IFN-γ; constitutiva en seres humanos | Baja; puede ser inducible | Puede promover la activación de los linfocitos T específicos frente al antígeno en la zona de exposición al antígeno |
| Varias células epitelioides y mesenquimatosas | Inducible con IFN-γ | Probablemente ninguno | Sin función fisiológica conocida; posible función en las enfermedades inflamatorias |

*IFN-γ*, interferón-γ; *IL-4*, interleucina 4; *LPS*, lipopolisacárido.

Son más importantes para la activación de los linfocitos T vírgenes que para la reestimulación de los linfocitos efectores previamente activados y memoria. Las moléculas de la APC unidas a la membrana que sirven para activar a los linfocitos T se llaman **coestimuladores,** porque actúan junto con el antígeno en el estímulo del linfocito T. Las APC también secretan citocinas que desempeñan funciones fundamentales en la diferenciación del linfocito T en células efectoras. Estos coestimuladores y citocinas se describen en los capítulos 9 y 10.

- ***La función presentadora del antígeno de la APC aumenta con la exposición a los productos microbianos.*** Esta es una razón por la que el sistema inmunitario responde mejor a los microbios que a sustancias no microbianas inocuas. Las células dendríticas y los macrófagos expresan receptores del tipo *toll* y otros detectores de microbios (v. capítulo 4), que responden a los microorganismos aumentando la expresión de moléculas del MHC y coestimuladores, mejorando la eficiencia de la presentación del antígeno y activando a las APC para producir citocinas, todo lo cual estimula las respuestas de linfocitos T. Además, las células dendríticas activadas por microbios expresan receptores para las quimiocinas que estimulan su migración a los lugares donde hay linfocitos T. La inducción de respuestas óptimas de linfocitos T frente a antígenos proteínicos purificados requiere administrar los antígenos con sustancias llamadas **adyuvantes.** Los adyuvantes son productos de microbios, como micobacterias muertas (usadas en experimentos), o que los imitan, y que potencian la expresión de coestimuladores y citocinas, así como de las funciones presentadoras de antígenos de las APC.
- ***Las APC que presentan antígenos a los linfocitos T también reciben señales de estos linfocitos que aumentan su función presentadora del antígeno.*** En particular, los linfocitos T CD4+ que activan el reconocimiento del antígeno y la coestimulación expresan moléculas de superficie, sobre todo una llamada ligando de CD40 (CD154), que se une al CD40 en las células dendríticas y los macrófagos, y los linfocitos T secretan citocinas como el interferón γ (IFN-γ), que se une a sus receptores en estas APC. La combinación de las señales del CD40 y las citocinas activa a la APC, lo que aumenta su capacidad de procesar y presentar antígenos y aumenta su expresión de coestimuladores y la secreción de citocinas que activan a los linfocitos T. Esta interacción bidireccional entre las APC que presentan el antígeno y los linfocitos T que lo reconocen actúa como un asa de retroalimentación positiva que desempeña una función importante en la maximización de la respuesta inmunitaria (v. capítulo 9).

## Papel de las células dendríticas en la captura y presentación del antígeno

***Las respuestas primarias de los linfocitos T vírgenes se inician en los órganos linfáticos periféricos, a los que se transportan los microbios y los antígenos proteínicos después de su recogida en las puertas de entrada*** (fig. 6-3). Las vías frecuentes a través de las cuales antígenos extraños, como los microbios, entran en el anfitrión son la piel y el epitelio de los sistemas digestivo y respiratorio. Además, pueden producirse antígenos microbianos en cualquier tejido que haya sido colonizado o infectado por un microbio. La piel, el epitelio de la mucosa y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que drenan la linfa desde estos lugares hacia los ganglios linfáticos regionales. Algunos antígenos son transportados en la linfa por las APC (sobre todo las células dendríticas) que capturan el antígeno y entran en los vasos linfáticos, y otros antígenos pueden estar libres. De este modo, la linfa contiene una muestra de todos los antígenos solubles y asociados a células presentes en los tejidos. Los antígenos se concentran en los ganglios linfáticos, que están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos y actúan como filtros que recogen muestras de la linfa antes de que llegue a la sangre (v. capítulo 2). Los antígenos que entran en el torrente sanguíneo puede captarlos el bazo.

Las células mejor capacitadas para capturar, transportar y presentar los antígenos a los linfocitos T son las células dendríticas. A continuación describiremos sus principales características y sus funciones en el inicio de las respuestas de los linfocitos T.

### *Morfología y poblaciones de células dendríticas*

Las células dendríticas se descubrieron como una población de células del bazo murino que tenían una forma característica, con proyecciones membranosas o espinosas llamativas que recordaban a las dendritas de las neuronas (fig. 6-4). Estas células están en la mayoría de los tejidos y abundan en los



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

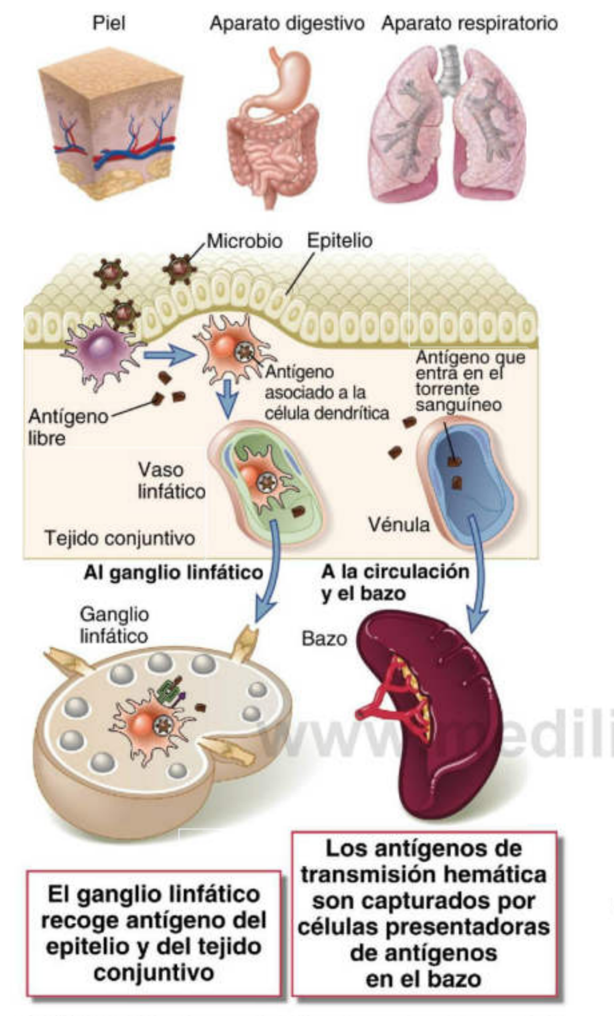



**FIGURA 6-3 Vías de entrada del antígeno.** Los antígenos microbianos suelen entrar a través de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio, donde son capturados por las células dendríticas y transportados a los ganglios linfáticos regionales. Los antígenos que entran en el torrente sanguíneo son capturados por las APC en el bazo.



órganos linfáticos y en las interfases con el ambiente externo, como la piel y los tubos digestivo y respiratorio. Se cree que la mayoría de las células dendríticas surgen de precursores de la médula ósea del adulto, con la excepción de las *células de Langerhans* de la piel, que se desarrollan a partir de precursores embrionarios que se asientan en la piel antes del nacimiento (v. fig. 2-4). Ahora está claro que hay dos poblaciones principales de células dendríticas que difieren en sus propiedades fenotípicas y principales funciones (tabla 6-3).

- Las **DC clásicas** (también llamadas DC tradicionales) se identificaron por primera vez por su forma y capacidad de estimular respuestas fuertes del linfocito T, y son el subgrupo de células dendríticas más numeroso en los órganos linfáticos. La mayoría de ellas derivan de precursores mielocíticos, que migran desde la médula ósea para diferenciarse en células dendríticas residentes en los tejidos linfáticos y no linfáticos. Como los macrófagos tisulares, constantemente toman muestras del ambiente en que residen. En el intestino, por ejemplo, las células dendríticas parece enviar prolongaciones que atraviesan las células epiteliales y se proyectan en la luz, donde pueden actuar capturando antígenos luminales. Las células de Langerhans son las células dendríticas que pueblan la epidermis; realizan las mismas funciones respecto a los antígenos que las que se encuentran en la piel.

  Sin infección ni inflamación, las células dendríticas clásicas capturan antígenos tisulares y migran a los ganglios linfáticos de drenaje pero no producen las citocinas ni las moléculas de membrana necesarias para inducir respuestas inmunitarias eficaces. La función de estas células dendríticas puede ser presentar antígenos propios a los linfocitos T autorreactivos y, así, causar la inactivación o muerte de los linfocitos T o generar linfocitos T reguladores. Estos mecanismos son importantes para mantener la autotolerancia y evitar la autoinmunidad (v. capítulo 15). Ante un encuentro con microbios o citocinas, las células dendríticas se activarán: aumentan las moléculas coestimuladoras, producen citocinas inflamatorias y migran desde los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos de drenaje, donde inician las respuestas de los linfocitos T (lo que se expondrá más adelante).

  Las células dendríticas clásicas pueden dividirse en dos subgrupos principales. Uno, identificado por la expresión elevada de BDCA-1/CD1c en los seres humanos o de la integrina CD11b en los ratones, es más potente en su acción de dirigir las respuestas del linfocito T CD4$^+$. El otro subgrupo, identificado por la expresión de BDCA-3 en los seres humanos o, en los ratones, del CD8 en los tejidos linfáticos o la integrina CD103 en los tejidos periféricos, es particularmente eficiente en el proceso de la presentación cruzada (que se describirá más adelante en este capítulo). Algunas células dendríticas pueden derivar de los monocitos, especialmente en situaciones de inflamación.
- Las **DC plasmocitoides** se parecen a las células plasmáticas en la forma y adquieren esta forma y las propiedades funcionales de las células dendríticas solo después de activarse. Se desarrollan en la médula ósea a partir de un precursor que también da lugar a las células dendríticas clásicas, y se encuentran en la sangre y en un pequeño número en los órganos linfáticos. Al contrario que las células dendríticas clásicas, las células dendríticas plasmocitoides son poco fagocíticas y no toman muestras de antígenos ambientales. La principal función de las células dendríticas plasmocitoides es secretar grandes cantidades de interferones del tipo I en respuesta a las infecciones víricas (v. capítulo 4). En las infecciones víricas, las células dendríticas plasmocitoides también se diferencian en células que se parecen a las células dendríticas clásicas e intervienen en la presentación de antígenos a los linfocitos T específicos frente a los virus.

### Captura y transporte del antígeno por las células dendríticas

***Las células dendríticas que residen en el epitelio y los tejidos capturan antígenos proteínicos y los transportan a los ganglios linfáticos de drenaje*** (fig. 6-5). Las células dendríticas en reposo residentes en los tejidos (a veces llamadas inmaduras) expresan receptores de membranas, como las lectinas del tipo C, que se unen a los microbios. Las células dendríticas usan estos receptores para capturar e interiorizar por endocitosis a los microbios o sus productos, y después procesar las proteínas

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

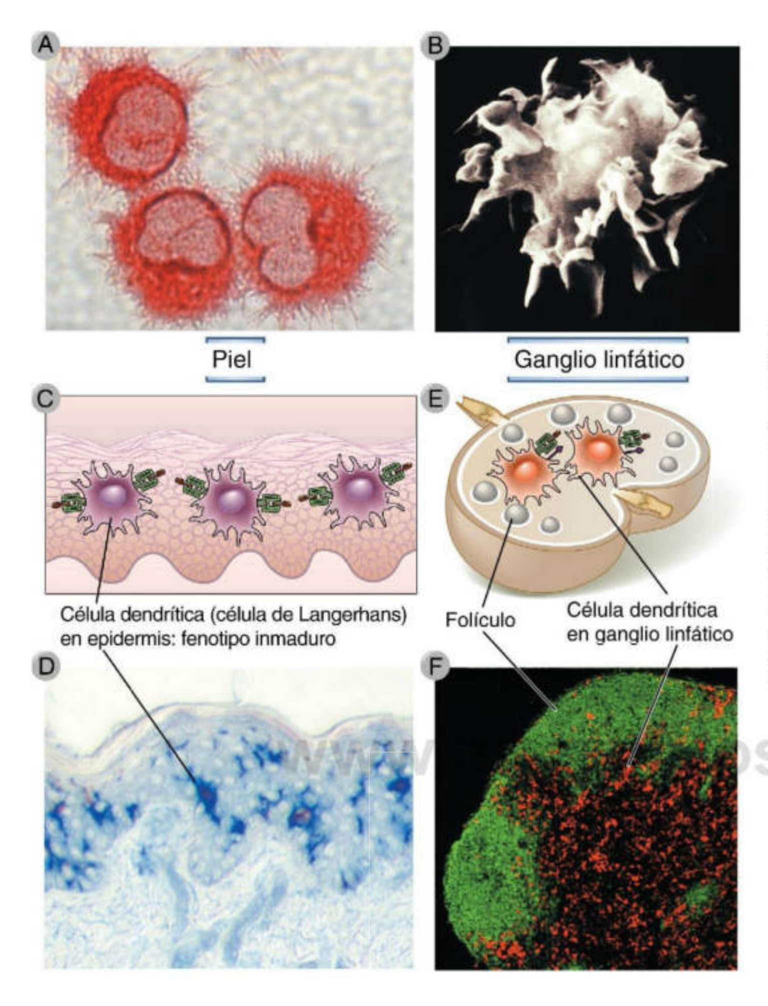


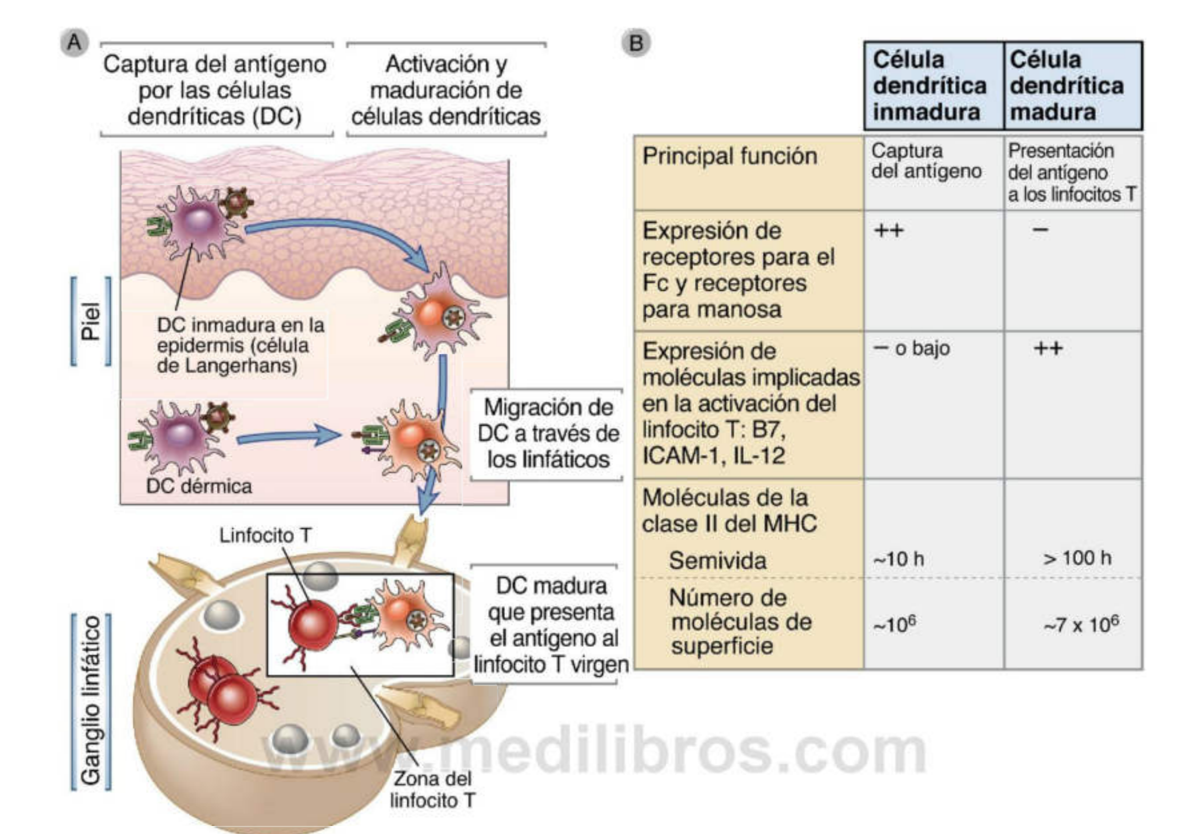

**FIGURA 6-4 Células dendríticas. A.** Microfotografía óptica de células dendríticas cultivadas derivadas de precursores de la médula ósea. **B.** Microfotografía electrónica de barrido de una célula dendrítica que muestra las extensas proyecciones de la membrana. **C, D.** Células dendríticas en la piel, ilustradas de forma esquemática **(C)** y en una sección de la piel **(D)** teñida con un anticuerpo específico frente a las células de Langerhans (que aparecen en azul en esta tinción inmunoenzimática). **E, F.** Células dendríticas en un ganglio linfático ilustrado de forma esquemática **(E)** y en una sección de un ganglio linfático murino **(F)** teñido con anticuerpos marcados con sondas fluorescentes contra los linfocitos B en los folículos (verde) y contra las células dendríticas en la zona del linfocito T (rojo). *(**A, B** y **D,** por cortesía del Dr. Y-J Liu, MD, Anderson Cancer Center, Houston, Texas. **F,** por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)*

**TABLA 6-3 Principales subpoblaciones de células dendríticas**

| Característica | DC clásicas (tradicionales) | | DC plasmocitoides |
|---|---|---|---|
| | **Principales** | **Presentación cruzada** | |
| Marcadores de superficie | BDCA-1⁺CD1c⁺ (humano)<br>CD11c⁺<br>CD11b⁺ (ratones) | BDCA-3/CD141⁺, CLEC9A⁺ (humano)<br>CD11c⁺, CD8⁺ en el timo, CD103⁺ en tejidos periféricos (ratones) | BDCA-2/CD303⁺ (humano)<br>CD11c y CD11b bajos o negativos<br>B220⁺ (ratones) |
| TLR expresados | Cantidades altas de TLR 2, 3, 4, 5, 8, 9 | TLR3, 11 | Cantidades altas de TLR7, 9 |
| Principales citocinas producidas | IL-12, IL-23, TNF, IL-6 | IL-12, IL-23, TNF, IL-6 | IFN del tipo I |
| Principales funciones propuestas | Inmunidad innata: fuente de citocinas inflamatorias<br>Inmunidad adaptativa: captura y presentación de antígenos sobre todo a los linfocitos T CD4⁺ | Inmunidad adaptativa: captura y presentación cruzada de antígenos a linfocitos T CD8⁺ | Inmunidad antivírica: respuesta inmunitaria temprana; sensibilización de linfocitos T antivíricos |

Se han descrito otros subgrupos de células dendríticas en función de la expresión de varios marcadores de superficie o migración desde los tejidos (células dendríticas del tipo Langerhans desde los epitelios y células dendríticas intersticiales de los tejidos). Observe que todas las DC expresan moléculas de la clase II del MHC. Las células dendríticas derivadas del monocito —que pueden generarse a partir de monocitos sanguíneos cultivados con varias citocinas— expresan CD14 y DC-SIGN, son diferentes de los subgrupos descritos antes, y pueden desarrollarse en vivo durante las reacciones inflamatorias. Las células dendríticas inactivadas de todos los tipos pueden exponer antígenos propios y servir para mantener la autotolerancia; esta función hipotética no se presenta en la tabla.

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030




| | Célula dendrítica inmadura | Célula dendrítica madura |
|---|---|---|
| Principal función | Captura del antígeno | Presentación del antígeno a los linfocitos T |
| Expresión de receptores para el Fc y receptores para manosa | ++ | − |
| Expresión de moléculas implicadas en la activación del linfocito T: B7, ICAM-1, IL-12 | − o bajo | ++ |
| Moléculas de la clase II del MHC | | |
| Semivida | ~10 h | > 100 h |
| Número de moléculas de superficie | $\sim 10^6$ | $\sim 7 \times 10^6$ |



**FIGURA 6-5 Papel de las células dendríticas en la captura del antígeno y su presentación. A.** Las células dendríticas (DC) inmaduras de la piel (células de Langerhans) o de la dermis (DC dérmicas) capturan antígenos que entran a través de la epidermis y los transportan a los ganglios linfáticos regionales. Durante esta migración, las células dendríticas maduran y se convierten en APC eficientes. **B.** La tabla resume algunos de los cambios que ocurren durante la maduración de la célula dendrítica que son importantes para las funciones de estas células.

ingeridas en péptidos capaces de unirse a moléculas del MHC. Aparte de la endocitosis y la fagocitosis mediadas por el receptor, las células dendríticas pueden ingerir antígenos por micropinocitosis y macropinocitosis, procesos que no implican receptores de reconocimiento específico, sino la captura de cualquier cosa que esté en la fase líquida en la vecindad de las células dendríticas.

En el momento en que se capturan antígenos microbianos, los productos de los microbios son reconocidos por los receptores del tipo *toll* y otros receptores de reconocimiento del patrón innatos en las células dendríticas y en otras células, lo que genera respuestas inmunitarias innatas (v. capítulo 4). Las células dendríticas se activan por estas señales y por citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), producidas en respuesta a los microbios. Las células dendríticas activadas (también llamadas células dendríticas maduras) pierden su adhesividad al epitelio o los tejidos y migran a los ganglios linfáticos. Las células dendríticas también comienzan a expresar el receptor para quimiocinas CCR7, que es específico de dos quimiocinas, CCL19 y CCL21, que se producen en los vasos linfáticos y en las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos. Estas quimiocinas atraen a las células dendríticas portadoras de antígenos microbianos hacia los linfáticos de drenaje y, finalmente, a las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos regionales. Los linfocitos T vírgenes también expresan CCR7, y este es el motivo por el que los linfocitos T vírgenes migran a las mismas regiones de los ganglios linfáticos donde se concentran las células dendríticas portadoras de antígenos (v. capítulo 3). La localización conjunta de la célula dendrítica activada portadora del antígeno y de los linfocitos T vírgenes maximiza las posibilidades de que linfocitos T con receptores para el antígeno se encuentren con el antígeno.

La activación también convierte las células dendríticas a partir de células cuya función principal es capturar antígeno en células capaces de presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes y de activarlos. Las células dendríticas activadas expresan grandes cantidades de moléculas del MHC con péptidos unidos, así como coestimuladores necesarios para activar al linfocito T. De este modo, en el momento en que estas células se convierten en residentes en los ganglios linfáticos, ya han evolucionado a una APC potente con la capacidad de activar linfocitos T. Los linfocitos T vírgenes que recirculan a través de los ganglios linfáticos se encuentran con estas APC, y los linfocitos T específicos se activan frente al complejo expuesto de péptido-MHC. Este es el paso inicial en la inducción de respuestas de linfocitos T frente a antígenos proteínicos.



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

Los antígenos también pueden transportarse a órganos linfáticos de forma soluble. Las células dendríticas residentes en los ganglios linfáticos y el bazo pueden capturar antígenos de transmisión linfática y hemática, respectivamente, y los productos microbianos pueden inducirlas a madurar. Cuando la linfa entra en un ganglio linfático a través de un vaso linfático aferente, drena en el seno subcapsular y parte de la linfa entra en los conductos de células fibroblásticas reticulares (FRC, del inglés *fibroblast reticular cells*) que se originan en el seno y atraviesan la corteza (v. capítulo 2). Una vez en los conductos, las células dendríticas, cuyos procesos se interdigitan entre las FRC, pueden extraer los antígenos de masa molecular baja. Otros antígenos en el seno subcapsular son captados por macrófagos y células dendríticas, que llevan los antígenos a la corteza. Los linfocitos B del ganglio también pueden reconocer e interiorizar antígenos solubles. Las DC, los macrófagos y los linfocitos B que han captado antígenos proteínicos pueden entonces procesar y presentar estos antígenos a los linfocitos T vírgenes y a los linfocitos T efectores que se han generado por el estímulo previo del antígeno.

La recogida y la concentración de antígenos extraños en los ganglios linfáticos se ven complementadas con otras adaptaciones anatómicas que sirven a funciones similares. Las superficies mucosas de los sistemas digestivo y respiratorio, además de drenar en los capilares linfáticos, contienen grupos especializados de tejido linfático secundario que pueden tomar muestras directamente del contenido luminal de estos órganos en busca de la presencia de material antigénico. Los mejor caracterizados de estos órganos linfáticos mucosos son las placas de Peyer del íleon y las amígdalas faríngeas (v. capítulo 14). El torrente sanguíneo está vigilado por las APC del bazo en busca de cualquier antígeno que alcance la circulación. Tales antígenos pueden llegar a la sangre directamente desde los tejidos o por medio de la linfa desde el conducto torácico.



#### *Función presentadora de antígeno de las células dendríticas*

Muchos estudios realizados en el laboratorio y en vivo han establecido que la inducción de respuestas inmunitarias primarias dependientes del linfocito T a antígenos proteínicos requiere la presencia de células dendríticas que capturen y presenten los antígenos a los linfocitos T. Esto se demostró, en primer lugar, para las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$, pero ahora sabemos que es cierto también para las respuestas de linfocitos T $CD8^+$.

***Varias propiedades de las células dendríticas las convierten en las APC más eficientes para el inicio de las respuestas primarias de los linfocitos T.***

- Las células dendríticas se localizan estratégicamente en lugares frecuentes de entrada de microbios y antígenos extraños (en el epitelio), y en tejidos que puedan estar colonizados por microbios.
- Las células dendríticas expresan receptores que las capacitan para capturar microbios y responder a ellos.
- Las células dendríticas migran desde los epitelios y los tejidos a través de los vasos linfáticos preferentemente a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos, y los linfocitos T vírgenes también migran desde la circulación a las mismas regiones de los ganglios linfáticos.
- Las células dendríticas maduras expresan grandes cantidades de complejos péptido-MHC, coestimuladores y citocinas, todas necesarias para activar a los linfocitos T vírgenes.

***Las células dendríticas pueden ingerir células infectadas y presentar los antígenos de estas células a los linfocitos T $CD8^+$.*** Las células dendríticas son las mejores APC para inducir las respuestas primarias de los linfocitos T $CD8^+$, pero esto constituye un especial problema, porque los péptidos antigénicos que estos linfocitos reconocen deben derivar de proteínas presentes en el citosol de las células dendríticas. No obstante, las proteínas víricas pueden producirse en cualquier tipo de célula infectada por un virus, no necesariamente en las células dendríticas. Algunas células dendríticas especializadas tienen la capacidad de ingerir células infectadas por virus o fragmentos celulares, y llevar las proteínas víricas a su citosol, permitiendo que sean presentadas a los linfocitos T $CD8^+$. Este proceso se llama presentación cruzada o cebado cruzado, y se describe más adelante en este capítulo.

### Funciones de otras células presentadoras de antígenos

Aunque las células dendríticas desempeñan una función fundamental en el inicio de las respuestas primarias de los linfocitos T, también son importantes APC otros tipos celulares en diferentes situaciones (v. fig. 6-2 y tabla 6-2).

- ***En las respuestas inmunitarias celulares, los macrófagos presentan el antígeno de los microbios fagocitados a los linfocitos T efectores, que responden activando los macrófagos para que maten a los microbios.*** Este proceso es central en la inmunidad celular y en la hipersensibilidad de tipo retardado (v. capítulo 10). Los monocitos circulantes son capaces de migrar a cualquier lugar de infección e inflamación, donde se diferencian en macrófagos y fagocitan y destruyen los microbios. Los linfocitos T $CD4^+$ reconocen antígenos microbianos presentados por los macrófagos y proporcionan señales que aumentan las actividades microbicidas de estos macrófagos.
- ***En las respuestas inmunitarias humorales, los linfocitos B interiorizan antígenos proteínicos y presentan péptidos derivados de ellos a los linfocitos T cooperadores.*** Esta función presentadora de antígeno de los linfocitos B es esencial para la producción de anticuerpos dependiente del linfocito T cooperador (v. capítulo 12).
- ***Todas las células nucleadas pueden presentar péptidos, derivados de antígenos proteínicos citosólicos, a los CTL $CD8^+$.*** Todas las células nucleadas pueden sufrir infecciones víricas y mutaciones causantes de cáncer. Por tanto, es importante que el sistema inmunitario sea capaz de reconocer antígenos citosólicos, como antígenos víricos y proteínas mutadas, en cualquier tipo de célula. Los CTL $CD8^+$ son la población celular que reconoce estos antígenos y elimina las células en las que se producen los antígenos. Los microbios fagocitados también pueden ser reconocidos por los CTL $CD8^+$ si estos microbios o sus antígenos se escapan de las vesículas fagocíticas hacia el citosol.
- ***Otros tipos de células que expresan moléculas de la clase II del MHC y que pueden presentar antígenos a los linfocitos T son las células endoteliales y algunas células epiteliales.*** Las células endoteliales vasculares pueden presentar antígenos a los linfocitos T sanguíneos que se adhieren a las paredes vasculares, y este proceso puede contribuir al reclutamiento y activación de linfocitos T efectores en las reacciones inmunitarias celulares. Las células endoteliales en los injertos también son objetivo de los linfocitos T que reaccionan contra antígenos del injerto (v. capítulo 17). Varias células epitelioides y mesenquimatosas pueden expresar moléculas

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

de la clase II del MHC en respuesta a la citocina IFN-γ. No está clara la relevancia fisiológica de la presentación del antígeno por estas poblaciones celulares. Como la mayoría de ellas no expresan coestimuladores ni son eficientes en el procesamiento de las proteínas en péptidos unidos al MHC, es improbable que contribuyan significativamente a la mayoría de las respuestas de linfocitos T. Las células epiteliales tímicas expresan de forma constitutiva moléculas del MHC y desempeñan una función fundamental en la presentación de complejos péptido-MHC a los linfocitos T en proceso de maduración en el timo como parte de los procesos de selección que modelan el repertorio de especificidades del linfocito T (v. capítulo 8).

## EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

El descubrimiento de la función fundamental del MHC en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T CD4+ y CD8+ ha revolucionado el campo de la inmunología y preparado el camino para nuestro conocimiento actual de la activación y las funciones de los linfocitos.

### Descubrimiento del MHC

#### *El MHC murino (complejo H-2)*

El MHC se descubrió en estudios de trasplante de tejidos, mucho antes de que se aclararan la estructura y la función de las moléculas del MHC. Se sabía que los tejidos, como la piel, que se intercambiaban entre individuos que no eran idénticos se rechazaban, mientras que los mismos injertos entre gemelos idénticos se aceptaban. Este resultado mostró que genes heredados debían participar en el proceso de rechazo de tejidos. En los años cuarenta, para analizar la base génica del rechazo del injerto, los investigadores produjeron cepas de ratones endogámicas mediante cruces repetidos de hermanos. Los ratones endogámicos eran homocigotos en todos los *loci* génicos (es decir, tenían dos copias del mismo alelo de cada gen, una de cada progenitor) y cada ratón de una cepa endogámica tenía la misma composición génica (singénico) que cualquier otro ratón de la misma cepa (es decir, todos expresan los mismos alelos). Diferentes cepas pueden expresar diferente alelos, y se dice que son alógenos unas respecto a las otras. Cruzando cepas congénicas endogámicas de ratones que rechazaban injertos de otras cepas, pero eran idénticas respecto a todos los demás genes, estos investigadores demostraron que una sola región génica es responsable, sobre todo, del rechazo rápido de injertos tisulares, y a esta región se la llamó *locus* de histocompatibilidad principal (*histo*, tejido). El *locus* particular que se identificó en los ratones se asoció a un gen situado en el cromosoma 17 que codifica un antígeno de grupo sanguíneo denominado antígeno II, y, por tanto, a esta región se le llamó histocompatibilidad 2, o simplemente H-2. Al principio se pensó que este *locus* contenía un solo gen que controlaba la compatibilidad tisular. Sin embargo, se producían fenómenos de recombinación ocasionales dentro del *locus* H-2 durante el cruce de diferentes cepas de ratones, lo que indicaba que, en realidad, tenía varios genes diferentes, aunque estrechamente ligados, muchos implicados en el rechazo del injerto. La región génica que controlaba el rechazo del injerto y contenía varios genes ligados se denominó **complejo principal de histocompatibilidad.** Aunque no se sabía en el momento en que se realizaron los experimentos iniciales, el rechazo del trasplante es un proceso mediado en gran medida por los linfocitos T (v. capítulo 17) y, por tanto, no es sorprendente que haya una relación entre los genes del MHC, que codifican moléculas del MHC que ligan péptidos que los linfocitos T reconocen, y el rechazo del injerto.

#### *El MHC humano (HLA)*

El MHC humano se descubrió buscando moléculas de la superficie celular en un sujeto que fueran reconocidas como extrañas por otro sujeto. Esta tarea se hizo factible cuando se descubrió que los sujetos que habían recibido múltiples transfusiones sanguíneas y pacientes que habían recibido trasplantes renales contenían anticuerpos que reconocían células de la sangre o el riñón de los donantes, y que las mujeres multíparas tenían anticuerpos circulantes que reconocían células paternas. Las proteínas reconocidas por estos anticuerpos se denominaron **antígenos leucocíticos humanos (HLA)** (*leucocíticos* porque los anticuerpos se estudiaron por su unión a los leucocitos de otros sujetos, y *antígenos* porque las moléculas eran reconocidas por anticuerpos). Análisis posteriores demostraron que, como en los ratones, la herencia de alelos particulares del *HLA* es un determinante importante de la aceptación o el rechazo del injerto (v. capítulo 17). Los estudios bioquímicos dieron el resultado satisfactorio de que las proteínas H-2 del ratón y las proteínas del HLA tenían, estructuras básicas similares. A partir de estos resultados, se llegó a la conclusión de que los genes que determinan el destino de los tejidos injertados están en todas las especies de mamíferos y son homólogos a los genes *H-2* identificados por primera vez en los ratones; a estos se les llama genes del MHC. Otros genes polimórficos que contribuyen al rechazo del injerto en un menor grado se llaman genes de histocompatibilidad secundarios; volveremos a ellos en el capítulo 17, cuando expongamos la inmunología del trasplante.

#### *Genes de la respuesta inmunitaria*

Durante casi 20 años después del descubrimiento del MHC, su única función registrada era el rechazo del injerto. Esto constituía un enigma para los inmunólogos, porque el trasplante no es un fenómeno natural y no había ninguna razón para que se hubiera conservado un grupo de genes a través de la evolución si su única función era controlar el rechazo de injertos tisulares extraños. En las décadas de los sesenta y setenta se descubrió que los genes del MHC tenían una importancia fundamental en todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteínicos. Los inmunólogos encontraron que las cepas endogámicas de una sola especie (cobayas o de ratones) se diferenciaban en su capacidad de producir anticuerpos contra algunos polipéptidos simples sintéticos, y que su reactividad se heredaba como un rasgo mendeliano dominante. Los genes relevantes se llamaron *genes de la respuesta inmunitaria (Ir)*, y se vio que todos estaban en el MHC. Ahora sabemos que los genes Ir son, de hecho, los genes del MHC que codifican las moléculas del MHC que difieren en su capacidad de unir y presentar péptidos derivados de varios antígenos proteínicos. Las cepas respondedoras, que pueden montar respuestas inmunitarias frente a un antígeno polipeptídico particular, heredan alelos del MHC cuyos productos pueden ligar péptidos derivados de estos antígenos, formando complejos péptido-MHC que pueden reconocer los linfocitos T cooperadores. Estos linfocitos T ayudan entonces a los linfocitos B a producir anticuerpos. Las cepas que no responden expresan moléculas del MHC que no son capaces de ligar péptidos derivados del antígeno polipeptídico y, por



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

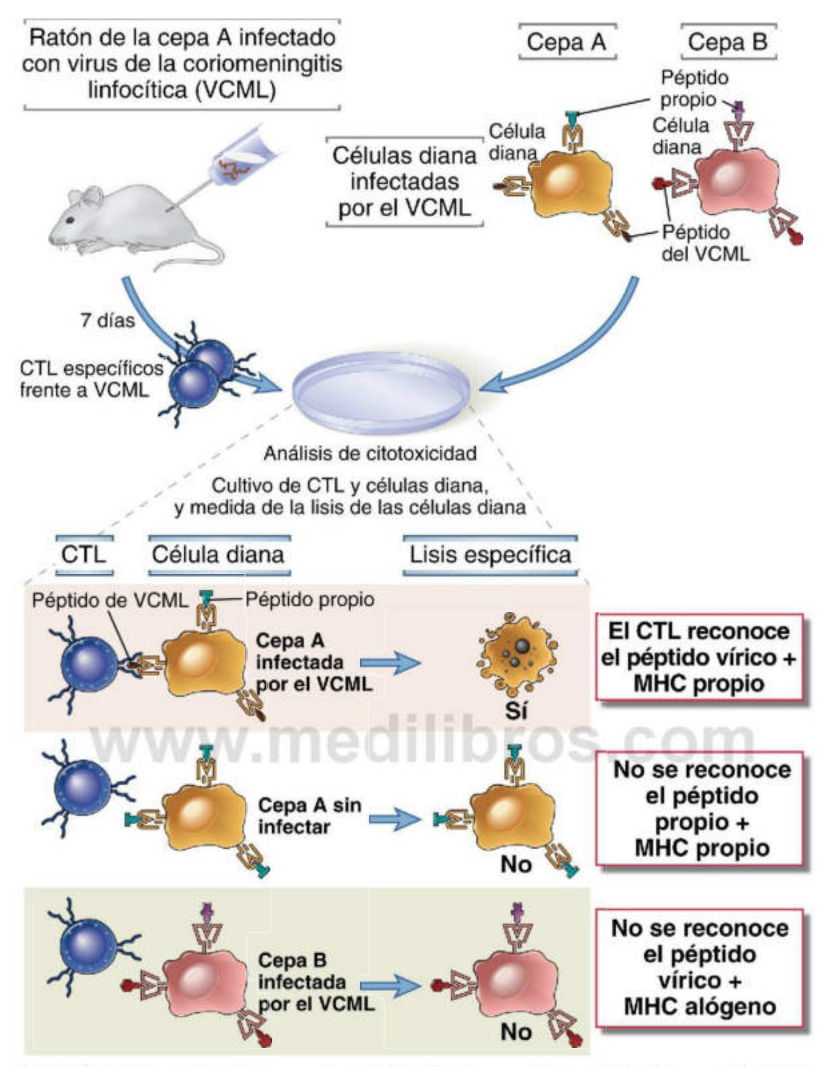




**FIGURA 6-6 Demostración experimental del fenómeno de la restricción por el MHC de los linfocitos T.** Los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos frente a virus generados a partir de los ratones de la cepa A infectados por virus matan solo células diana singénicas (cepa A) infectadas por ese virus. Los CTL no matan dianas sin infectar de la cepa A (que expresan péptidos propios, pero no péptidos víricos) ni dianas infectadas de la cepa B (que expresan diferentes alelos del MHC a las de la cepa A). Mediante el uso de cepas de ratón congénicas que difieren solo en *loci* de la clase I del MHC, se ha demostrado que el reconocimiento del antígeno por los CTL CD8+ está restringido por la clase I del MHC propio.

tanto, estas cepas no generan linfocitos T cooperadores ni anticuerpos específicos frente al antígeno. Después se observó que muchas enfermedades autoinmunes se asociaban a la herencia de alelos particulares del MHC, lo que situó estos genes en el centro de los mecanismos que controlan las respuestas inmunitarias. Tales estudios proporcionaron el impulso para análisis más detallados de los genes y proteínas del MHC.

### *El fenómeno de la restricción por el MHC*

La prueba formal de que el MHC está implicado en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T procede de la demostración experimental de la restricción por el MHC de Rolf Zinkernagel y Peter Doherty. En su estudio clásico, publicado en 1974, estos investigadores examinaron en ratones endogámicos el reconocimiento por parte de CTL específicos frente a virus de células infectadas por virus. Si se infecta un ratón con un virus, aparecen CTL CD8+ específicos frente al virus en el animal. Estos CTL reconocen y matan a células infectadas por virus solo si las células infectadas expresan alelos de moléculas del MHC que se expresen en el animal en el que se generaron los CTL (fig. 6-6). Mediante el uso de cepas congénicas respecto al MHC de ratones cuya obtención ya se describió

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

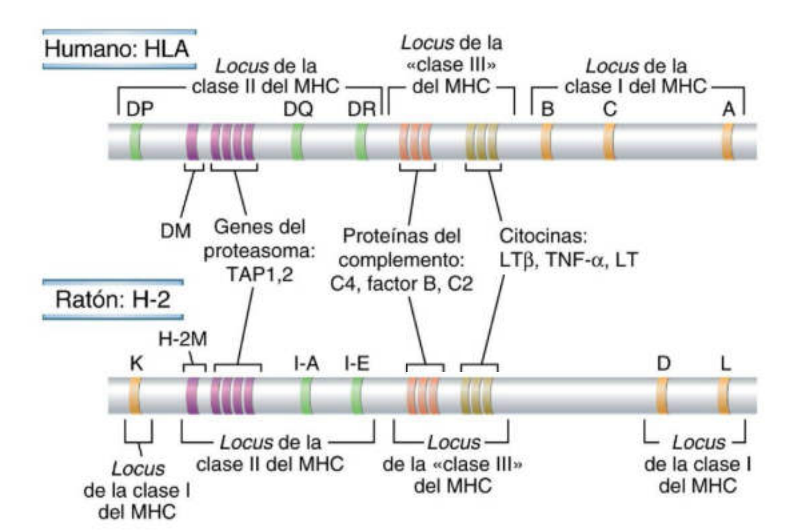



**FIGURA 6-7 Mapas esquemáticos de los *loci* del MHC humano y murino.** La organización básica de los genes en el *locus* del MHC es similar en los seres humanos y en los ratones. Los tamaños de los genes y los segmentos interpuestos de ADN no se muestran a escala. Los *loci* de la clase II se muestran como bloques sencillos, pero cada *locus* consta de varios genes. El *locus* de la «clase III» del MHC se refiere a los genes que codifican moléculas diferentes a moléculas que presentan péptidos; este término no se usa de forma habitual.

(ratones idénticos en todos los *loci* génicos excepto el MHC), se demostró que el CTL y la célula diana infectada deben derivar de ratones que comparten un alelo de la clase I del MHC. De este modo, el reconocimiento de antígenos por los CTL CD8⁺ está restringido por alelos de la clase I del MHC propio. Experimentos posteriores demostraron que las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ cooperadores a los antígenos estaban restringidas por alelos del propio MHC de clase II.

Continuaremos nuestra exposición del MHC describiendo las propiedades de los genes y después las proteínas, y concluiremos describiendo cómo estas proteínas se unen a los antígenos extraños y los presentan.

## Genes del MHC

***Los* loci *del MHC contienen dos tipos de genes polimórficos del MHC, los genes de la clase I y la clase II del MHC, que codifican dos grupos de proteínas homólogas, pero con estructuras distintas, y otros genes no polimórficos cuyos productos participan en la presentación del antígeno*** (fig. 6-7). Las moléculas de la clase I del MHC presentan los péptidos a los linfocitos T CD8⁺, que los reconocen, y las moléculas de la clase II del MHC presentan los péptidos a los linfocitos T CD4⁺; cada uno de estos tipos de linfocitos T ejerce diferentes funciones en la protección contra los microbios.

***Los genes de las clases I y II del MHC son los genes más polimórficos presentes en el genoma de cualquier mamífero.*** Los estudios del MHC murino se realizaron con un número limitado de cepas. Aunque se vio que los genes murinos del MHC son polimórficos, solo se identificaron alrededor de 20 alelos de cada gen del MHC en las cepas de ratones endogámicas disponibles. Los estudios serológicos en seres humanos se realizaron en poblaciones exogámicas. Una característica notable que emerge de los estudios de los genes del MHC humano es el grado inesperado de variación entre los sujetos, llamado **polimorfismo.** En la población, el número total de alelos del HLA con diferentes secuencias de aminoácidos son unos 5,000, y solo el *locus* HLA-B tiene más de 2,500 alelos. Las variaciones en las moléculas del MHC (responsables del polimorfismo) se deben a la herencia de diferentes secuencias de ADN y no se inducen por recombinación génica (como ocurre en los receptores para el antígeno; v. capítulo 8). Como expondremos más adelante en este capítulo, los aminoácidos polimórficos de las moléculas del MHC determinan la especificidad de la unión al péptido y del reconocimiento del antígeno por el linfocito T, lo que ha llevado a preguntar por qué los genes del MHC son polimórficos. El polimorfismo del MHC puede haber evolucionado porque asegura que haya individuos que sean capaces de enfrentarse a la diversidad de microbios, y las poblaciones estarán protegidas de la pérdida devastadora de vidas causada por las infecciones emergentes. Pero no se entienden las presiones selectivas que han conservado un número tan enorme de alelos en la población.

***Los genes del MHC se expresan de forma codominante en cada individuo.*** En otras palabras, para un gen del MHC dado, cada individuo expresa los alelos que hereda de cada uno de los dos progenitores. En cada individuo esto maximiza el número de moléculas del MHC disponibles para unirse a péptidos que pueda presentar a los linfocitos T.

### Loci *del MHC humanos y murinos*

En los seres humanos, el MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y ocupa un gran segmento de ADN, que se extiende unas 3,500 kilobases (kb). (En comparación, un gen humano grande puede extenderse hasta 50 a 100 kb y el tamaño de todo el genoma de la bacteria *Escherichia coli* es de unas 4,500 kb.) En términos genéticos clásicos, el *locus* del MHC se extiende unos 4 centimorgans, lo que significa que se producen entrecruzamientos dentro del MHC con una frecuencia de alrededor de un 4% en cada meiosis. En la figura 6-8 se muestra un mapa molecular del MHC humano.

Los genes de la clase I del HLA humano se describieron por primera vez mediante métodos serológicos (unión de anticuerpos). Hay tres genes de la clase I del MHC llamados *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, que codifican tres tipos de moléculas de la clase I del MHC con los mismos nombres. Los genes de la clase II del MHC se identificaron por primera vez usando análisis en los que linfocitos T de un sujeto activarían los de otro sujeto (llamado reacción de mezcla de linfocitos;



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

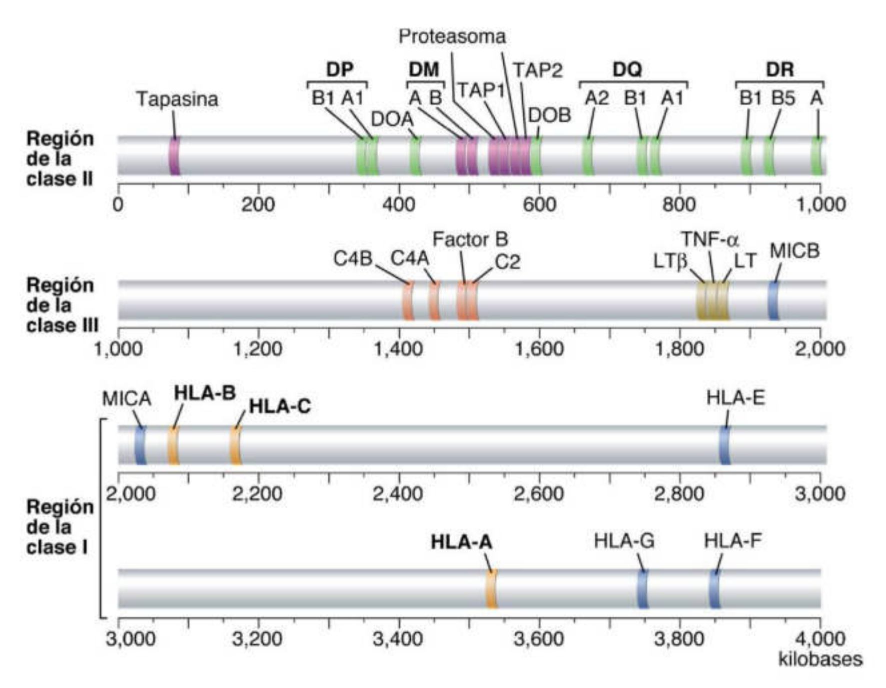



**FIGURA 6-8 Mapa del MHC humano.** Se ilustran los genes localizados dentro del *locus* del MHC humano. Además de los genes de las clases I y II del MHC, los genes *HLA-E, HLA-F* y *HLA-G* y los genes *MIC* codifican moléculas análogas a las de la clase I, muchas de las cuales son reconocidas por los linfocitos NK; los genes *C4, C2* y *Factor B* codifican proteínas del complemento; tapasina, DM, DO, TAP y proteasoma codifican proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno; LTα, LTβ y TNF codifican citocinas. Muchos seudogenes y genes cuyas funciones en las respuestas inmunitarias no se han establecido se localizan en el complejo del HLA, pero no se muestran para simplificar el mapa.

v. capítulo 17). Hay tres *loci* de la clase II del HLA llamados *HLA-DP, HLA-DQ* y *HLA-DR*. Cada molécula de la clase II del MHC está compuesta de un heterodímero de polipéptidos α y β, y cada *locus* DP, DQ y DR contiene genes separados designados A o B, que codifican las cadenas α y β, respectivamente, en cada copia del cromosoma 6. Cada individuo tiene dos genes *HLA-DP* (llamados *DPA1* y *DPB1,* que codifican las cadenas α y β), dos genes *HLA-DQα (DQA1, 2),* un gen *HLA-DQβ (DQB1),* un gen *HLA-DRα (DRA1)* y uno o dos genes *HLA-DRβ* (*DRB1* y *DRB3, 4* o *5*) La nomenclatura del *locus* del HLA tiene en cuenta el enorme polimorfismo identificado con los métodos serológicos y moleculares. De este modo, con la moderna tipificación molecular, a los alelos individuales se les pueden llamar HLA-A*0201, que se refiere al subtipo 01 del HLA-A2, o HLA-DRB1*0401, que se refiere al subtipo 01 del gen *DR4B1,* y así sucesivamente.

El MHC murino, localizado en el cromosoma 17, ocupa unas 2,000 kb de ADN y los genes se organizan en un orden ligeramente diferente a los genes del MHC humano. Uno de los genes de la clase I de ratón *(H-2K)* es centromérico respecto a la región de la clase II, pero los otros genes de la clase I son teloméricos respecto a la región de la clase II. Hay tres genes de la clase I del MHC murino llamados *H-2K, H-2D* y *H-2L,* que codifican tres proteínas diferentes de la clase I del MHC, *K, D* y *L*. Estos genes son homólogos a los genes del HLA-A, B y C humanos. Los alelos del MHC de cepas endogámicas de ratones particulares se designan con letras minúsculas (p. ej., *a, b*), nombradas por el grupo completo de genes del MHC de la cepa murina en que se identificaron por primera vez. En la jerga de los genetistas que trabajan con ratones, el alelo del gen *H-2K* en una cepa con el MHC del tipo k se llama $K^k$ (pronunciado K de k), mientras que el alelo del gen *H-2K* en una cepa con el MHC del tipo d se llama $K^d$ (K de d). Se utiliza una terminología análoga para los alelos *H-2D* y *H-2L*. Los ratones tienen dos *loci* de la clase II del MHC llamados *I-A* y *I-E,* que codifican las moléculas I-A e I-E, respectivamente. Estas se localizan en las subregiones A y E de la región *Ir* del MHC, y se vio que se trataba de los *genes Ir* expuestos antes. Los genes de la clase II del ratón son homólogos a los genes del HLA-DP, DQ y DR humanos. El alelo I-A que se encuentra en cepas murinas endogámicas con los alelos $K^k$ y $D^k$ se llama I-$A^k$ (pronunciado I A de k). Se utiliza una terminología parecida para el alelo I-E. Como en los seres humanos, hay en realidad dos genes diferentes, designados A y B, en los *loci* I-A e I-E que codifican las cadenas α y β de cada molécula de la clase II del MHC.

El grupo de alelos del MHC presente en cada cromosoma se llama **haplotipo** de MHC. Por ejemplo, un haplotipo de HLA de un sujeto podría ser HLA-A2, B5, DR3, y así sucesivamente. Todos los sujetos heterocigóticos tienen, por supuesto, dos haplotipos de HLA. Los ratones endogámicos, que son homocigóticos, tienen un solo haplotipo. De este modo, el haplotipo de un ratón H-$2^d$ es H-$2K^d$ I-$A^d$ I-$E^d$ $D^d$ $L^d$.

### Expresión de moléculas del MHC

Como las moléculas del MHC son necesarias para presentar antígenos a los linfocitos T, la expresión de estas proteínas en una célula determina si antígenos extraños (p. ej., microbianos) en

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

esa célula serán reconocidos por los linfocitos T. Hay varias características importantes de la expresión de las moléculas del MHC que contribuyen a su papel en la protección de los sujetos frente a diversas infecciones microbianas.

***Las moléculas de la clase I se expresan en casi todas las células nucleadas, mientras que las moléculas de la clase II se expresan solo en las células dendríticas, los linfocitos B, los macrófagos y algunos otros tipos celulares.*** Este patrón de expresión del MHC está ligado a las funciones de los linfocitos T restringidos por la clase I y la clase II. Como ya se explicó, CTL CD8⁺ restringidos por la clase I matan células infectadas por microbios intracelulares, como los virus, así como tumores que expresan antígenos tumorales y cualquier célula nucleada puede albergar un virus o desarrollarse como cancerígena. Así, la expresión de moléculas de la clase I del MHC en las células nucleadas proporciona un sistema de presentación de antígenos víricos y tumorales. Por el contrario, los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores restringidos por la clase II tienen un conjunto de funciones que requieren el reconocimiento del antígeno presentado por un número más limitado de tipos celulares. En particular, los linfocitos T vírgenes $CD4^+$ deben reconocer antígenos capturados y presentados por células dendríticas en los órganos linfáticos. Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores diferenciados actúan sobre todo activando (o ayudando) macrófagos para que eliminen microbios extracelulares que han sido fagocitados y ayudando a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos que también eliminan a los microbios extracelulares. Las moléculas de la clase II se expresan, sobre todo, en estos tipos celulares, y proporcionan un sistema de presentación de péptidos derivados de microbios y proteínas extracelulares.



***La expresión de moléculas del MHC aumenta con las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.*** Aunque las moléculas de la clase I se expresan de forma constitutiva en las células nucleadas, su expresión aumenta con los interferones IFN-α, IFN-β e IFN-γ. Los interferones son citocinas producidas al principio de la respuesta inmunitaria innata a muchos virus (v. capítulo 4). De este modo, las respuestas inmunitarias innatas a los virus aumentan la expresión de moléculas del MHC que presentan antígenos víricos a los linfocitos T específicos frente a ellos. Este es uno de los mecanismos por los que la inmunidad innata estimula las respuestas inmunitarias adaptativas.

La expresión de moléculas de la clase II también está regulada por citocinas y otras señales en células diferentes. El IFN-γ es la principal citocina implicada en la estimulación de la expresión de moléculas de la clase II en APC, como las células dendríticas y los macrófagos (fig. 6-9). El IFN-γ pueden producirlo los linfocitos NK durante las reacciones inmunitarias innatas y los linfocitos T activados por el antígeno durante las reacciones inmunitarias adaptativas. La capacidad del IFN-γ de aumentar la expresión de la clase II del MHC antes que la APC es un mecanismo de amplificación en la inmunidad adaptativa. Como se mencionó, la expresión de moléculas de la clase II también aumenta en respuesta a señales producidas por los receptores del tipo *toll* que responden a los componentes microbianos, lo que promueve la presentación de antígenos microbianos. Los linfocitos B expresan de forma constitutiva moléculas de la clase II y pueden incrementar la expresión en respuesta al reconocimiento del antígeno y a las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, lo que potencia la presentación del antígeno a los linfocitos cooperadores (v. capítulo 12). El IFN-γ también puede aumentar

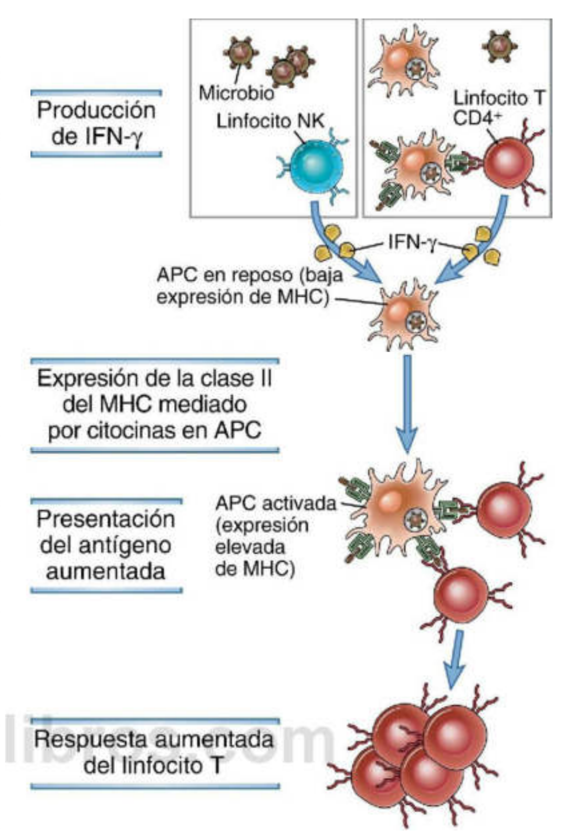



**FIGURA 6-9 Aumento de la expresión de la clase II del MHC por el IFN-γ.** El IFN-γ, producido por los linfocitos NK y otros tipos celulares durante las reacciones inmunitarias innatas a los microbios o por los linfocitos T durante las reacciones inmunitarias adaptativas, estimula la expresión de la clase II del MHC en las APC y así aumenta la activación de los linfocitos T $CD4^+$. El IFN-γ y los interferones del tipo I tienen un efecto similar sobre la expresión de moléculas de la clase I del MHC y la activación de los linfocitos T $CD8^+$.

la expresión de moléculas del MHC en las células endoteliales vasculares y otros tipos celulares no inmunitarios; la función de estas células en la presentación del antígeno a los linfocitos T no está clara, como ya se ha mencionado. Algunas células, como las neuronas, nunca parecen expresar moléculas de la clase II. Los linfocitos T humanos activados, pero no los murinos, expresan moléculas de la clase II después de activarse; sin embargo, no se ha identificado ninguna citocina en esta respuesta y se desconoce su relevancia funcional.

***La intensidad de la transcripción es el principal determinante del nivel de la síntesis de moléculas del MHC y de su expresión en la superficie celular.*** Las citocinas aumentan la expresión del MHC, al estimular la transcripción de genes de la clase I y II en una amplia variedad de tipos celulares. Estos efectos están mediados por la unión de factores de transcripción activados por citocinas a secuencias de ADN de las regiones promotoras de genes del MHC. Varios factores de transcripción pueden ensamblarse y unirse a una proteína llamada activador de la transcripción de la clase II (CIITA, del inglés *class II transcription activator*), y todo el complejo se une al



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

**TABLA 6-4 Características de las moléculas de las clases I y II del MHC**

| Característica | Clase I del MHC | Clase II del MHC |
|---|---|---|
| Cadenas polipeptídicas | α<br>Microglobulina $\beta_2$ | α y β |
| Localizaciones de aminoácidos polimórficos | Dominios α1 y α2 | Dominios α1 y β1 |
| Lugar de unión para el correceptor del linfocito T | CD8 se une principalmente al dominio α3 | CD4 se une a un hueco creado por partes de los dominios α2 y β2 |
| Tamaño de la hendidura de unión al péptido | Acomoda péptidos de 8-11 aminoácidos | Acomoda péptidos de 10-30 aminoácidos o más |
| Nomenclatura | | |
| Humano | HLA-A, HLA-B, HLA-C | HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP |
| Ratón | H-2K, H-2D, H-2L | I-A, I-E |

promotor de la clase II y promueve una transcripción eficiente. Al mantener el complejo de factores de transcripción juntos, el CIITA actúa como un regulador maestro de la expresión del gen de la clase II. Se han identificado mutaciones en varios de estos factores de transcripción como la causa de enfermedades por inmunodeficiencia humana asociadas a una expresión defectuosa de moléculas del MHC. El mejor estudiado de estos trastornos es el **síndrome del linfocito desnudo** (v. capítulo 21). Los ratones con genes inactivados que carecen del CIITA también muestran una expresión menor o nula de la clase II en las células dendríticas y los linfocitos B, y el IFN-γ no puede inducir la clase II en todos los tipos celulares.

La expresión de muchas de las proteínas implicadas en el procesamiento y la presentación del antígeno está regulada de forma coordinada. Por ejemplo, el IFN-γ aumenta la transcripción no solo de los genes de la clase I y de la clase II, sino también de varios genes cuyos productos son necesarios para el ensamblaje de la clase I del MHC y la presentación del péptido, como los genes que codifican el transportador TAP y algunas de las subunidades de los proteasomas, lo que se expone más adelante en el capítulo.

## Moléculas del MHC

Estudios bioquímicos de moléculas del MHC culminaron en la solución de las estructuras cristalinas de las porciones extracelulares de las moléculas de las clases I y II humanas. Después se han cristalizado y analizado con detalle muchas moléculas del MHC con péptidos unidos. Este conocimiento ha sido muy informativo y, debido a ello, ahora sabemos cómo las moléculas del MHC se unen a los péptidos y los presentan. En este apartado resumiremos, en primer lugar, las características bioquímicas importantes que son comunes a las moléculas de las clases I y II del MHC. Después describiremos las estructuras de las proteínas de las clases I y II, con hincapié en sus similitudes y diferencias importantes (tabla 6-4).

### *Propiedades generales de las moléculas del MHC*

Todas las moléculas del MHC comparten ciertas características estructurales que son fundamentales para su papel en la presentación del péptido y el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T.

- ***Cada molécula del MHC consta de una hendidura extracelular de unión al péptido, seguida de dominios de tipo inmunoglobulina (Ig) y dominios transmembranario y citoplásmico.*** Las moléculas de la clase I están compuestas de una cadena polipeptídica codificada en el MHC y una segunda cadena no codificada por el MHC, mientras que las moléculas de la clase II están compuestas de dos cadenas polipeptídicas codificadas por el MHC. A pesar de esta diferencia, las estructuras tridimensionales de las moléculas de las clases I y II son similares.
- ***Los aminoácidos polimórficos de las moléculas del MHC se localizan en la hendidura de unión al péptido y al lado de ella.*** Esta hendidura (también llamada surco) está formada por el plegado de los amino terminales de las proteínas codificadas por el MHC y está compuesta de dos hélices α, que forman las dos paredes de la hendidura, apoyadas en un suelo compuesto de una lámina plegada en β de ocho hebras. Los aminoácidos polimórficos, que son los aminoácidos que varían entre diferentes alelos del MHC, se localizan en el suelo y las paredes de esta hendidura. Esta porción de la molécula del MHC se une a los péptidos para presentarlos a los linfocitos T, y los receptores para el antígeno de los linfocitos T interactúan con el péptido presentado y con las hélices α de las moléculas del MHC (v. fig. 6-1). Debido a la variabilidad de los aminoácidos en esta región, diferentes moléculas del MHC ligan y presentan diferentes péptidos, y son reconocidas de forma específica por los receptores para el antígeno de diferentes linfocitos T.
- ***Los dominios de tipo Ig no polimórficos de las moléculas del MHC contienen zonas de unión para las moléculas CD4 y CD8 del linfocito T.*** El CD4 y el CD8 se expresan en distintas subpoblaciones de linfocitos T maduros y participan, junto con los receptores para el antígeno, en el reconocimiento del antígeno; es decir, que el CD4 y el CD8 son «correceptores» del linfocito T (v. capítulo 7). El CD4 se une selectivamente a moléculas de la clase II del MHC y el CD8 se une a moléculas de la clase I. Este es el motivo por el que ***los linfocitos T CD4⁺ cooperadores reconocen moléculas de la clase II del MHC que presentan péptidos, mientras que los linfocitos T CD8⁺ reconocen moléculas de la clase I del MHC con péptidos unidos.*** Dicho de otro modo, los linfocitos T $CD4^+$ están restringidos por la clase II del MHC y los linfocitos T $CD8^+$ están restringidos por la clase I del MHC porque los lugares de unión al CD4 y al CD8 están en las moléculas de las clases II y I del MHC, respectivamente.

### *Moléculas de la clase I del MHC*

Las moléculas de la clase I consisten en dos cadenas de polipéptidos unidas de forma no covalente, una cadena α de 44 a 47 kDa codificada por el MHC (o cadena pesada), y una subunidad de 12 kDa no codificada por el MHC llamada microglobulina $\beta_2$ (fig. 6-10). Cada cadena α está orientada de manera que unas tres cuartas partes del polipéptido son extracelulares, un segmento hidrófobo corto atraviesa la mem-

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

Hendidura de unión al péptido
Péptido
α1
α2
N
N
α3
β2m
C
C
Sitio de unión a CD8
Región transmembranaria
Enlace disulfuro
Dominio de Ig

**FIGURA 6-10 Estructura de una molécula de la clase I del MHC.** El diagrama esquemático *(izquierda)* ilustra las diferentes regiones de la molécula del MHC (no dibujado a escala). Las moléculas de la clase I están compuestas de una cadena α polimórfica unida de forma no covalente a la microglobulina $\beta_2$ no polimórfica ($\beta_2$m). La cadena α está glucosilada; no se muestran los residuos glucídicos. El diagrama de cintas *(derecha)* muestra la estructura de la porción extracelular de la molécula de HLA-B27 con un péptido unido, resuelto por cristalografía de rayos X. *(Por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.)*



brana plasmática y los aminoácidos carboxilo terminales se localizan en el citoplasma. Los segmentos amino terminales α1 y α2 de la cadena α, cada uno de unos 90 aminoácidos de longitud, interactúan para formar una plataforma de una lámina plegada en β antiparalela de ocho hebras que apoya a dos hebras paralelas de hélice α. Esto forma la hendidura que se une al péptido en las moléculas de la clase I. Su tamaño es lo suficientemente grande (~25 Å × 10 Å × 11 Å) para albergar péptidos de 8 a 11 aminoácidos en una conformación flexible y extendida. Los extremos de la hendidura ligadora del péptido de la clase I están cerca, de modo que no puede acomodar péptidos grandes. Por lo tanto, las proteínas globulares deben convertirse en fragmentos que sean suficientemente pequeños y que dispongan de una forma lineal extendida para que puedan unirse a moléculas del MHC y ser reconocidas por linfocitos T (lo que se describirá más adelante). Los aminoácidos polimórficos de las moléculas de la clase I se limitan a los dominios α1 y α2, donde contribuyen a variaciones en la unión al péptido de la clase I entre diferentes alelos y en el reconocimiento por el linfocito T (fig. 6-11). El segmento α3 de la cadena α se pliega en un dominio de Ig cuya secuencia de aminoácidos está conservada entre todas las moléculas de la clase I. Este segmento contiene la mayor parte del lugar de unión al CD8, pero también contribuyen β2m y una pequeña parte de la porción inferior del dominio α2. En el extremo carboxilo terminal del segmento α3 hay un tramo de unos 25 aminoácidos hidrófobos que atraviesa la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Inmediatamente después de esto hay unos 30 aminoácidos localizados en el citoplasma, que abarcan un grupo de aminoácidos básicos que interactúan con grupos de cabeza fosfolipídicos de la hoja interna de la bicapa lipídica y anclan la molécula del MHC en la membrana plasmática.

La microglobulina $\beta_2$, la cadena ligera de las moléculas de la clase I, la codifica un gen situado fuera del MHC y que se llama así por su movilidad electroforética ($\beta_2$), tamaño (micro) y solubilidad (globulina). La microglobulina $\beta_2$ interactúa de forma no covalente con el dominio α3 de la cadena α. Como el segmento α3, la microglobulina $\beta_2$ tiene una estructura homóloga a un dominio de Ig y no varía entre todas las moléculas de la clase I.

***El ensamblaje completo de la molécula de la clase I es un trímero que consiste en una cadena α, la microglobulina $\beta_2$ y un péptido unido, y la expresión estable de las moléculas de la clase I en las superficies celulares requiere la presencia de los tres componentes del complejo trimérico.*** La razón de esto es que la interacción de la cadena α con la microglobulina $\beta_2$ se estabiliza por la unión del antígeno peptídico a la hendidura formada por los segmentos α1 y α2 y, por el contrario, la unión del péptido se fortalece por la interacción de la microglobulina $\beta_2$ con la cadena α. Como los péptidos son necesarios para estabilizar las moléculas del MHC y los complejos inestables se degradan, solo se expresan en las superficies celulares las moléculas del MHC cargadas con péptidos potencialmente útiles.

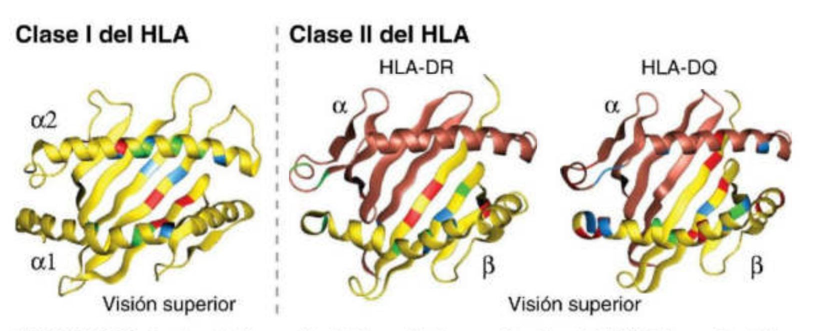



**FIGURA 6-11 Aminoácidos polimórficos de las moléculas del MHC.** Los aminoácidos polimórficos de las moléculas de las clases I y II del MHC se localizan en la hendidura de unión a los péptidos y en las hélices α que hay alrededor de las hendiduras. Las regiones de mayor variabilidad entre los diferentes alelos del HLA se indican en rojo, las de variabilidad intermedia en verde y las de menor variabilidad en azul. *(Reproducido con autorización de Margulies DH, Natarajan K, Rossjohn J, McCluskey J: Major histocompatibility complex [MHC] molecules: structure, function, and genetics. In Paul WE [ed]:* Fundamental immunology, *6th ed, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.)*



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

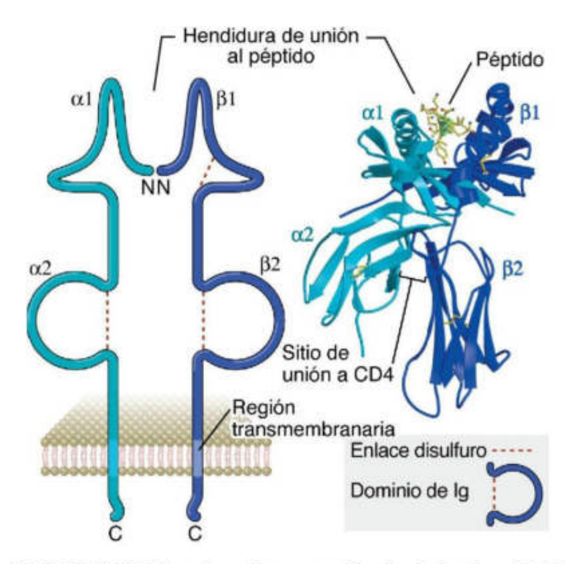



**FIGURA 6-12 Estructura de una molécula de la clase II del MHC.** El diagrama esquemático *(izquierda)* ilustra las diferentes regiones de la molécula del MHC (no dibujado a escala). Las moléculas de la clase II están compuestas de una cadena α polimórfica unida de forma no covalente a una cadena β polimórfica. Ambas cadenas están glucosiladas; no se muestran los residuos glucídicos. El diagrama de cintas *(derecha)* muestra la estructura de la porción extracelular de la molécula de HLA-DR1 con un péptido unido, resuelta por cristalografía de rayos X. *(Por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.)*



La mayoría de los sujetos son heterocigotos respecto a los genes del MHC y, por tanto expresan seis moléculas diferentes de la clase I en cada célula, que contienen cadenas α codificadas por los dos alelos heredados de los genes *HLA-A, HLA-B* y *HLA-C.*

### *Moléculas de la clase II del MHC*

Las moléculas de la clase II del MHC están compuestas de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente, una cadena α de 32 a 34 kDa y una cadena β de 29 a 32 kDa (fig. 6-12). Al contrario que las moléculas de la clase I, los genes que codifican las dos cadenas de moléculas de la clase II son polimórficos y están en el *locus* del MHC.

Los segmentos amino terminales α1 y β1 de las cadenas de la clase II interactúan para formar la hendidura de unión al péptido, que tiene una estructura parecida a la hendidura de las moléculas de la clase I. Cuatro hebras del suelo de la hendidura y una de las paredes de hélice α están formadas por el segmento α1 y las otras cuatro hebras del suelo y la segunda pared están formadas por el segmento β1. Los aminoácidos polimórficos se localizan en los segmentos α1 y β1, en y alrededor de la hendidura de unión al péptido, como las moléculas de la clase I (v. fig. 6-11). En las moléculas humanas de la clase II, la mayor parte del polimorfismo está en la cadena β. En las moléculas de la clase II, los extremos de la hendidura de unión al péptido están abiertos, de modo que pueden ajustarse en ella péptidos de 30 aminoácidos o más.

Los segmentos α2 y β2 de las moléculas de la clase II, como el α3 de la clase I y la microglobulina $\beta_2$, están plegados en dominios de Ig y no son polimórficos, es decir, que no varían entre los alelos de un gen particular de la clase II. Los dominios α2 y β2 de las moléculas de la clase II contribuyen a la concavidad que acomoda la parte sobresaliente de la proteína CD4, lo que permite de este modo que se produzca la unión. Los extremos carboxilo terminal de los segmentos α2 y β2 continúan en regiones de conexión cortas seguidas de tramos de unos 25 aminoácidos hidrófobos transmembranarios. En ambas cadenas, las regiones transmembranarias acaban con grupos de aminoácidos básicos, seguidos de colas citoplásmicas hidrófilas cortas.

***La molécula de la clase II completamente ensamblada es un trímero que consiste en una cadena α, una cadena β y un péptido antigénico unido, y la expresión estable de las moléculas de la clase II en las superficies celulares requiere la presencia de los tres componentes del trímero.*** Como en las moléculas de la clase I, esto asegura que las moléculas del MHC que acaban en la superficie celular sean las moléculas que ejercen su función normal de muestra de péptidos.

Los seres humanos heredan, de cada progenitor, un gen *DPA1* y uno *DPB1* que codifican, respectivamente, las cadenas α y β de una molécula de HLA-DP; un gen funcional *DQA* y un gen *DQB;* un gen *DRA,* y uno o dos genes *DRB.* De este modo, cada sujeto heterocigoto hereda de seis a ocho alelos de la clase II del MHC, tres o cuatro de cada progenitor (un grupo de DP y DQ y uno o dos de DR). Lo habitual es que no haya mucho emparejamiento de proteínas del MHC de diferentes *loci* (es decir, DRα con DQβ, y así sucesivamente) y cada haplotipo tiende a heredarse como una sola unidad. Sin embargo, como algunos haplotipos contienen *loci* DRB extra que producen cadenas β que se ensamblan con moléculas DRα, y algunas DQα codificadas en un cromosoma pueden asociarse a moléculas DQβ producidas en el otro cromosoma, el número total de moléculas expresadas de la clase II puede ser mayor de ocho.

## Unión de péptidos a moléculas del MHC

Tras advertir que la inmunogenicidad de las proteínas depende de la capacidad de sus péptidos para presentarse en las moléculas del MHC, se han realizado esfuerzos considerables para aclarar la base molecular de las interacciones entre el péptido y el MHC y las características de los péptidos que les permiten unirse a las moléculas del MHC. Estos estudios iniciales se apoyaron en análisis funcionales de linfocitos T cooperadores y CTL que responden a APC incubadas con diferentes péptidos. La unión directa de moléculas del MHC y péptidos se ha estudiado con moléculas del MHC purificadas y péptidos marcados con radioactividad o fluorescencia en solución, usando métodos como la diálisis de equilibrio y la filtración en gel. El análisis cristalográfico por rayos X de complejos péptido-MHC ha proporcionado la información definitiva sobre cómo se asientan los péptidos en las hendiduras de las moléculas del MHC y sobre los aminoácidos de cada una de ellas que participan en esta unión. En el apartado que sigue resumiremos las características clave de las interacciones entre los péptidos y las moléculas de las clases I o II del MHC.

### *Características de las interacciones entre el péptido y el MHC*

***Las moléculas del MHC muestran una especificidad amplia en su unión a los péptidos, al contrario de la especificidad fina del reconocimiento del antígeno por los receptores para el antígeno de los linfocitos.*** En otras palabras, un solo alelo del MHC, p. ej., HLA-A2, puede presentar muchos péptidos diferentes a los linfocitos T, pero un único linfocito T reconocerá solo uno de estos posibles complejos HLA-A2/péptido. Las interacciones entre las moléculas del MHC y los péptidos antigénicos tienen varias características importantes.

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

- ***Cada molécula de la clase I o II del MHC tiene una sola hendidura de unión al péptido que liga un solo péptido de una vez, pero cada molécula del MHC puede ligar varios péptidos diferentes.*** Una de las primeras líneas de trabajo que apoyó esta conclusión fue el resultado experimental que mostraba que diferentes péptidos que se unen a la misma molécula del MHC pueden inhibirse de forma competitiva la presentación entre sí, lo que implica que solo hay una hendidura de unión al péptido en cada molécula del MHC. La solución de las estructuras cristalinas de las moléculas de las clases I y II del MHC confirmó la presencia de una sola hendidura de unión al péptido en estas moléculas (v. figs. 6-10 y 6-12). No es sorprendente que una sola molécula del MHC pueda unirse a múltiples péptidos, porque cada sujeto tiene solo unas pocas moléculas diferentes del MHC (6 de la clase I y de 8 a 10 moléculas de la clase II en un sujeto heterocigoto) que deben ser capaces de presentar péptidos procedentes de un número enorme de antígenos proteínicos con los que puede encontrarse.
- ***Los péptidos que se unen a las moléculas del MHC comparten características estructurales que promueven esta interacción.*** Una de estas características es el tamaño del péptido: las moléculas de la clase I pueden alojar péptidos de 8 a 11 aminoácidos de longitud y las moléculas de la clase II, péptidos que pueden tener 10 a 30 aminoácidos de longitud o más, y la longitud óptima es de 12 a 16 aminoácidos. Además, los péptidos que se unen a una forma alélica particular de una molécula del MHC contienen aminoácidos que permiten interacciones complementarias entre el péptido y esa molécula alélica del MHC. Más tarde se describirán algunos de los aminoácidos que promueven la unión a moléculas del MHC, cuando expongamos la base estructural de las interacciones entre el péptido y el MHC. Los aminoácidos de un péptido que se unen a las moléculas del MHC son diferentes de los que reconocen los linfocitos T.
- ***Las moléculas del MHC adquieren su carga peptídica cuando se sintetizan y ensamblan dentro de las células.*** Por tanto, las moléculas del MHC muestran péptidos derivados de microbios que están dentro de las células del anfitrión, y este es el motivo por el que los linfocitos T restringidos por el MHC reconocen microbios asociados a las células y son los mediadores de la inmunidad frente a los microbios intracelulares. Y, lo que es importante, las moléculas de la clase I del MHC adquieren péptidos sobre todo de las proteínas citosólicas y las moléculas de la clase II de las proteínas de las vesículas intracelulares. Los mecanismos y la relevancia de estos procesos se exponen más adelante.
- ***La asociación entre péptidos y moléculas del MHC es una interacción saturable con un desprendimiento muy lento.*** En una célula, varias chaperonas y enzimas facilitan la unión de los péptidos a las moléculas del MHC (descrito más adelante). Una vez formados, la mayoría de los complejos péptido-MHC son estables, y las constantes de su cinética de disociación indican semividas largas que van de horas a muchos días. Este desprendimiento extraordinariamente lento del péptido de las moléculas del MHC asegura que, después de que una molécula del MHC haya adquirido un péptido, este se exponga el tiempo suficiente para que las posibilidades de que un linfocito T particular se encuentre con él, pueda reconocerlo e iniciar una respuesta sean máximas.
- ***Un número muy pequeño de complejos péptido-MHC son capaces de activar linfocitos T específicos.*** Como las APC presentan continuamente péptidos derivados de todas las proteínas con que se encuentran, solo una fracción muy pequeña de complejos péptido-MHC de la superficie celular contendrá el mismo péptido. Se calcula que solo 100 complejos de un péptido particular con una molécula de la clase II del MHC en la superficie de una APC pueden iniciar una respuesta específica de un linfocito T. Esto representa menos del 0.1% del número total de moléculas de la clase II que haya probablemente presente en la superficie de la APC.
- ***Las moléculas del MHC de un sujeto no discriminan entre péptidos extraños (p. ej., los derivados de las proteínas microbianas) y péptidos derivados de las proteínas de ese sujeto (antígenos propios).*** De este modo, las moléculas del MHC presentan tanto péptidos propios como extraños, y los linfocitos T sondean estos péptidos presentados en busca de la presencia de antígenos extraños. De hecho, si se purifican los péptidos que las APC exponen normalmente, la mayoría de ellos derivan de proteínas propias. La incapacidad de las moléculas del MHC de discriminar entre péptidos propios y extraños plantea dos cuestiones. En primer lugar, ¿cómo puede un linfocito T reconocer y activarse por cualquier antígeno extraño si normalmente todas las APC están presentando, sobre todo, complejos péptido propio-MHC? La respuesta, como ya se mencionó, es que los linfocitos T son muy sensibles y necesitan reconocer específicamente muy pocos complejos péptido-MHC para activarse. De este modo, un antígeno recién introducido puede procesarse en péptidos que se carguen en suficientes moléculas del MHC de una APC como para activar a los linfocitos T específicos frente a ese antígeno, incluso aunque la mayoría de las moléculas del MHC estén ocupadas con péptidos propios. Además, los microbios (la fuente natural de la mayoría de los antígenos extraños) aumentan la eficiencia de la presentación del antígeno e inducen la expresión de segundas señales. Segundo, si los sujetos procesan sus propias proteínas y las presentan asociadas a sus propias moléculas del MHC, ¿por qué no producimos normalmente respuestas inmunitarias contra las proteínas propias? La respuesta a esta cuestión es que se forman complejos péptido propio-MHC, pero no inducen autoinmunidad, porque los linfocitos T específicos frente a ellos fueron eliminados o inactivados. Por tanto, los linfocitos T no pueden responder normalmente a los antígenos propios (v. capítulo 15).

#### Base estructural de la unión del péptido a las moléculas del MHC

***La unión de los péptidos a las moléculas del MHC es una interacción no covalente mediada por aminoácidos presentes en los péptidos y en las hendiduras de las moléculas del MHC.*** Como veremos más adelante, los antígenos proteínicos son escindidos mediante enzimas en la APC para generar los péptidos que se unirán a las moléculas del MHC y se presentarán. Estos péptidos se unen a las hendiduras de las moléculas del MHC en una conformación extendida. Una vez unidos, los péptidos y sus moléculas de agua asociadas llenarán las hendiduras, lo que determinará contactos extensos con los aminoácidos que forman las hebras β del suelo y las hélices α de las paredes de la hendidura (fig. 6-13). En el caso de las moléculas de la clase I del MHC, la asociación de un péptido con el surco del MHC depende de la unión del extremo amino (N) con carga positiva y del extremo carboxilo (C) con carga negativa del péptido a la molécula del MHC mediante interacciones electrostáticas. En la mayoría de las moléculas del MHC, las hebras β del suelo de la hendidura contienen «huecos en los que se unen los



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

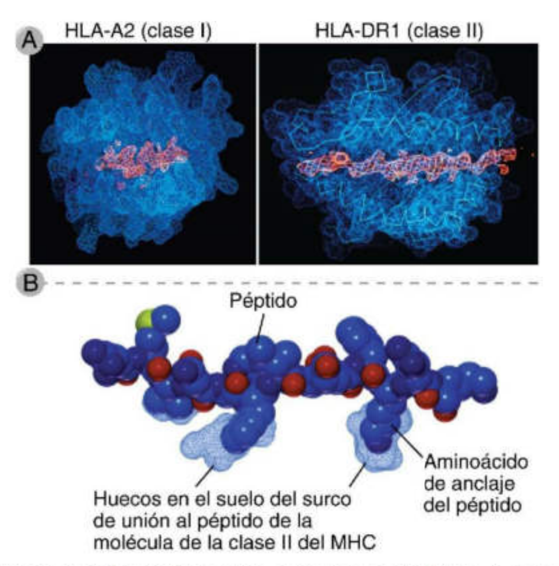



**FIGURA 6-13 Péptido unido a moléculas del MHC.** **A.** Estas imágenes superiores de las estructuras cristalinas de las moléculas del MHC muestran cómo se disponen los péptidos en la hendidura de unión a los péptidos. La molécula de la clase I mostrada es HLA-A2, y la molécula de la clase II es HLA-DR1. La hendidura de la molécula de la clase I está cerrada, mientras que la de la molécula de la clase II está abierta. Como resultado de ello, las moléculas de la clase II acomodan péptidos más largos que las moléculas de la clase I. **B.** La imagen lateral de un montaje de un péptido unido a una molécula de la clase II del MHC muestra cómo los aminoácidos de anclaje del péptido lo sujetan en los huecos de la hendidura de la molécula del MHC. *(**A,** reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd. a partir de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2.* Nature *329:506–512, 1987; y Brown J, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, Wiley DC: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1.* Nature *364:33–39, 1993. **B,** tomado de Scott CA, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA: Crystal structures of two I-Ad–peptide complexes reveal that high affinity can be achieved without large anchor residues.* Immunity *8:319–329, 1998. Copyright © 1998, con autorización de Elsevier Science.)*

péptidos». Muchas moléculas de la clase I tienen un hueco hidrófobo que reconoce uno de los siguientes aminoácidos hidrófobos —valina, isoleucina, leucina o metionina— en el extremo C terminal del péptido. Algunas moléculas de la clase I muestran predilección por un aminoácido básico (lisina o arginina) en el C terminal. Además, otros aminoácidos de un péptido pueden contener cadenas laterales que se fijen en huecos específicos y se unan a aminoácidos complementarios situados en la molécula del MHC a través de interacciones electrostáticas (puentes salinos en función de la carga), enlaces de hidrógeno o interacciones de van der Waals. Tales aminoácidos del péptido se llaman aminoácidos de anclaje, porque contribuyen más a las interacciones favorables de la unión (es decir, anclan el péptido en la hendidura de la molécula del MHC). Cada péptido unido al MHC suele contener uno o dos aminoácidos de anclaje, y esto permite, probablemente, una mayor variabilidad en los demás aminoácidos del péptido, que son los que reconoce el linfocito T específico. En el caso de algunos péptidos unidos a moléculas del MHC, especialmente moléculas de la clase II, las interacciones específicas de los péptidos con los lados helicoidales α de la hendidura del MHC también contribuyen a la unión del péptido al formar enlaces de hidrógeno o interacciones de carga. Las moléculas de la clase II del MHC acomodan péptidos mayores que las moléculas de la clase I del MHC. Estos péptidos más largos se extienden en cualquiera de los extremos más allá del suelo del surco.

Como muchos de los aminoácidos que hay en la hendidura de unión o del péptido de las moléculas del MHC o a su alrededor son polimórficos (es decir, difieren entre varios alelos del MHC), diferentes alelos favorecen la unión de diferentes péptidos. Esta es la base estructural de la función de los genes del MHC como «genes de la respuesta inmunitaria»; solo los individuos que expresan alelos del MHC que pueden unirse a un péptido particular y presentarlo a los linfocitos T pueden responder a ese péptido.

***Los receptores para el antígeno de los linfocitos T reconocen el péptido antigénico y las moléculas del MHC, y el péptido es el responsable de la especificidad fina del reconocimiento del antígeno, y los aminoácidos del MHC de la restricción por el MHC de los linfocitos T.*** Una porción del péptido unido se expone desde la parte superior abierta de la hendidura de la molécula del MHC, y las cadenas laterales de los aminoácidos de esta porción del péptido son reconocidas por los receptores para el antígeno de los linfocitos T específicos. El mismo receptor del linfocito T interactúa también con aminoácidos polimórficos de hélices α de la molécula del MHC propio (v. fig. 6-1). Es predecible que variaciones en el antígeno peptídico o en la hendidura de unión al péptido de la molécula del MHC alteren la presentación de ese péptido o su reconocimiento por los linfocitos T. De hecho, podemos aumentar la inmunogenicidad de un péptido incorporando un aminoácido que fortalezca su unión a moléculas heredadas frecuentes del MHC en una población.

Como las moléculas del MHC pueden unirse solo a péptidos, pero la mayoría de los antígenos son proteínas grandes, debe haber modos por los que estas proteínas se conviertan en péptidos. La conversión se llama **procesamiento del antígeno** y es el objetivo del resto del capítulo.

## PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS PROTEÍNICOS

***Las vías de procesamiento del antígeno convierten los antígenos proteínicos presentes en el citosol o interiorizados del ambiente extracelular en péptidos, y los cargan en las moléculas del MHC para presentárselos a los linfocitos T*** (fig. 6-14). Los mecanismos de procesamiento del antígeno están diseñados para generar péptidos que tengan las características estructurales requeridas para asociarse a moléculas del MHC y colocarlos en el mismo lugar que las moléculas del MHC recién formadas que tengan disponible la hendidura de unión al péptido. La unión del péptido a las moléculas del MHC se produce antes de que se exprese en la superficie celular, y es un componente integral de la biosíntesis y el ensamblaje de las moléculas del MHC. De hecho, como se mencionó, es necesario que el péptido se asocie para el ensamblaje estable y la expresión en la superficie de las moléculas de las clases I y II del MHC.

***Los antígenos proteínicos presentes en el citosol (habitualmente sintetizados en la célula) generan péptidos asociados a la clase I que reconocen los linfocitos T CD8+, mientras que los antígenos interiorizados en las vesículas de la APC desde el ambiente extracelular suelen generar péptidos que se presentan en moléculas de la clase II del MHC y reconocen los linfocitos T CD4+.*** Los diferentes destinos de los antígenos citosólicos y vesiculares se deben a las vías segregadas de biosíntesis y ensamblaje de las moléculas de las clases I y II del MHC (tabla 6-5;

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

**TABLA 6-5 Comparación de las características de las vías de procesamiento y presentación del antígeno de las clases I y II del MHC**

| Característica | Vía de la clase I del MHC | Vía de la clase II del MHC |
|---|---|---|
| Composición del complejo péptido-MHC estable | Cadena α polimórfica, microglobulina $\beta_2$, péptido<br>Péptido<br>α Microglobulina $\beta_2$ | Cadenas α y β polimórficas, péptido<br>Péptido<br>α β |
| Tipos de APC | Todas las células nucleadas | Células dendríticas, fagocitos mononucleares, linfocitos B; células endoteliales, epitelio tímico |
| Linfocitos T reactivos | Linfocitos T $CD8^+$ | Linfocitos T $CD4^+$ |
| Fuente de antígenos proteínicos | Principalmente proteínas citosólicas (suelen ser sintetizadas en la célula; pueden entrar en el citosol desde los fagosomas); además, proteínas nucleares y de membrana | Proteínas endosómicas y lisosómicas (la mayoría interiorizadas desde el ambiente extracelular) |
| Enzimas responsables de la carga del péptido en el MHC | Proteasomas | Proteasas endosómicas y lisosómicas (p. ej., catepsinas) |
| Lugar de carga del péptido en el MHC | Retículo endoplásmico | Compartimento vesicular especializado |
| Moléculas implicadas en el transporte de péptidos y la carga de moléculas del MHC | Chaperonas, TAP en el RE | Chaperonas en el RE; cadena invariante en el RE, Golgi y MIIC/CIIV; DM |

*APC*, célula presentadora de antígenos; *CIIV*, vesícula de la clase II; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *MIIC*, compartimento de la clase II del MHC; *RE*, retículo endoplásmico; *TAP*, transportador asociado al procesamiento del antígeno.

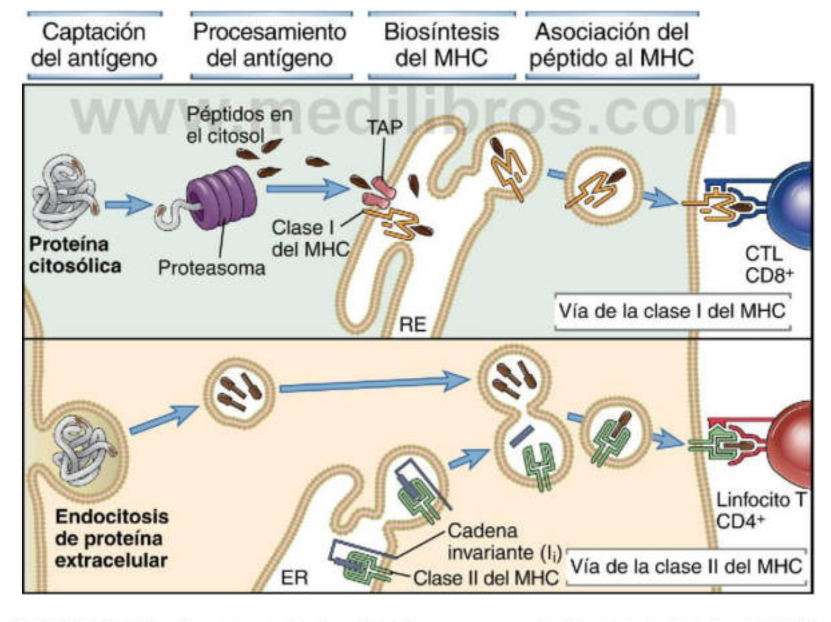



**FIGURA 6-14 Vías de procesamiento del antígeno y presentación.** En la vía de la clase I del MHC *(grupo superior)*, los proteasomas procesan los antígenos proteínicos en el citosol y los péptidos se transportan en el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a las moléculas de la clase I del MHC. En la vía de la clase II del MHC *(grupo inferior)*, los antígenos proteínicos extracelulares se introducen por endocitosis en vesículas, donde los antígenos se procesan y los péptidos se unen a moléculas de la clase II del MHC. Los detalles de estas vías de procesamiento se muestran en las figuras 6-16 y 6-17.

v. fig. 6-14). La diferencia fundamental entre las vías de las clases I y II del MHC reside sobre todo en el lugar de degradación del péptido. Las proteínas degradadas en los proteasomas, muchos de los cuales proceden del citosol, provienen básicamente de péptidos para las moléculas de la clase I del MHC. Solo las proteínas que se degradan en los endolisosomas proporcionan péptidos para las moléculas de la clase II del MHC. La diferencia entre los antígenos citosólicos y vesiculares se ha demostrado de forma experimental analizando la presentación del mismo antígeno introducido en una APC de diferentes formas



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

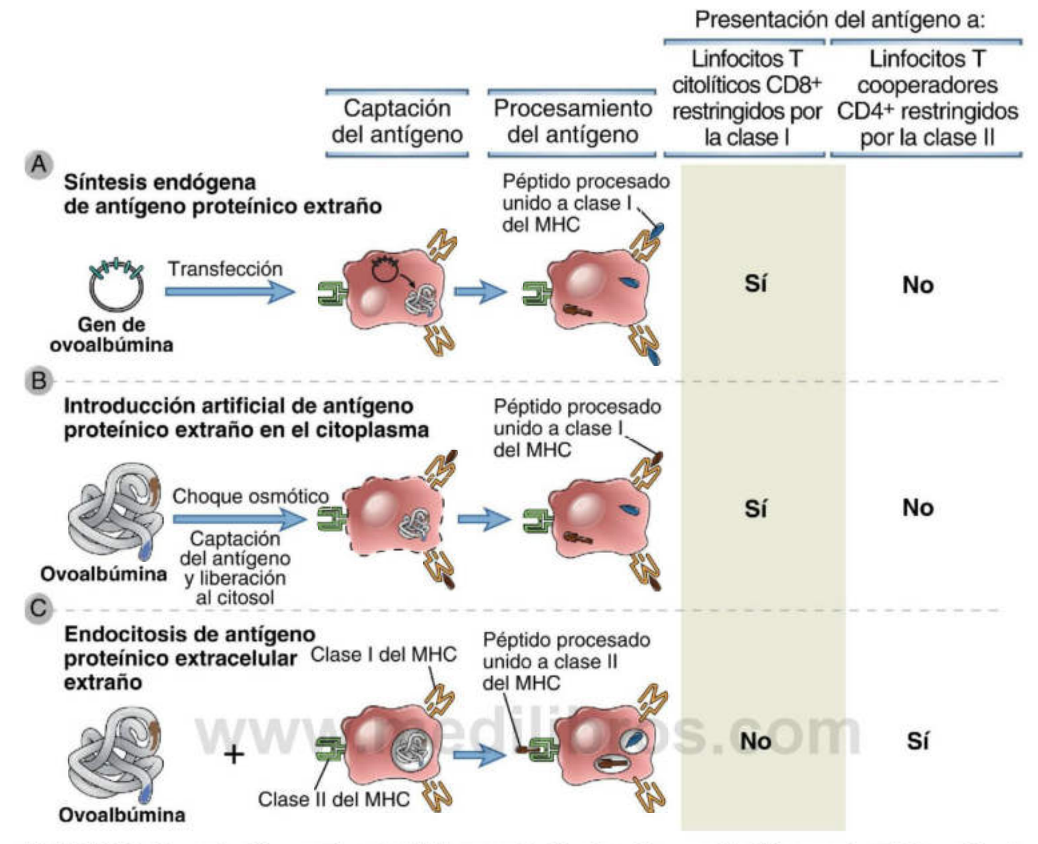



**FIGURA 6-15 Demostración experimental de la presentación de antígenos citosólicos y extracelulares.** Cuando un antígeno proteínico modelo, la ovoalbúmina, se sintetiza dentro de la célula como resultado de la transfección de su gen modificado para que carezca de secuencias señal *N* terminales **(A)**, o cuando se introduce en el citoplasma a través de membranas a las que se ha hecho permeable mediante un choque osmótico **(B)**, se presentan péptidos derivados de la ovoalbúmina asociados a moléculas de la clase I del MHC. Cuando se añade la ovoalbúmina como un antígeno extracelular a una APC que exprese las moléculas de las clases I y II del MHC, se presentan péptidos derivados de la ovoalbúmina solo asociados a moléculas de la clase II **(C)**. La respuesta medida de la CTL restringida por la clase I es la muerte de las APC, y la respuesta medida de los linfocitos T cooperadores restringidos por la clase II es la secreción de citocinas.

(fig. 6-15). Si se produce un antígeno proteínico en el citoplasma de una APC como el producto de un gen transfecto (modificado de modo que su producto proteínico no pueda entrar en la vía secretora) o se introduce directamente en el citoplasma de la APC por choque osmótico, los péptidos derivados de la proteína son presentados por moléculas de la clase I del MHC y reconocidos por los linfocitos T CD8⁺. Por el contrario, si se añade la misma proteína en una forma soluble a la APC y esta se interioriza a través de vesículas, los péptidos (que pueden ser diferentes de los presentados por la clase I) son presentados por moléculas de la clase II y reconocidos por los linfocitos T CD4⁺ específicos frente al antígeno.

En primer lugar describiremos estas dos vías de procesamiento del antígeno, y después su significado funcional.

## La vía de la clase I del MHC para el procesamiento y presentación de proteínas citosólicas

Los péptidos asociados a la clase I del MHC se producen mediante la degradación proteolítica de proteínas principalmente citosólicas en los proteasomas y los péptidos generados se transportan al retículo endoplásmico (RE), donde se unen a moléculas de la clase I recién sintetizadas. Esta secuencia de acontecimientos se ilustra en la figura 6-16, y cada paso a continuación.

### Fuentes de antígenos proteínicos citosólicos

***La mayoría de los antígenos proteínicos citosólicos se sintetizan dentro de las células, algunos se inyectan en el citosol a través de mecanismos secretores bacterianos y otros son fagocitados y transportados desde las vesículas al citosol.*** Los antígenos extraños en el citosol pueden ser los productos de virus u otros microbios intracelulares que infecten a tales células. En las células tumorales, varios genes mutados o que se expresan en exceso pueden producir antígenos proteínicos que son reconocidos por CTL restringidos por la clase I (v. capítulo 18). Los péptidos que se presentan asociados a moléculas de la clase I también pueden derivar de microbios y otros antígenos particulados que se interioricen en fagosomas, pero se escapen al citosol. Algunos microbios son capaces de dañar las membranas del fagosoma y crear poros a través de los cuales ellos y sus antígenos entran en el citosol. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Listeria monocytogenes* producen

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

**FIGURA 6-16 La vía de presentación del antígeno de la clase I del MHC.** Los estadios en el procesamiento de las proteínas citosólicas se describen en el texto. *$\beta_2m$*, microglobulina $\beta_2$; *ERAP*, peptidasa asociada al retículo endoplásmico; *RE*, retículo endoplásmico; *TAP*, transportador asociado al procesamiento del antígeno; *Ub*, ubicuitina.

una proteína, llamada listeriolisina, que hace que las bacterias puedan escapar de las vesículas hacia el citosol. (Este escape es un mecanismo que la bacteria puede haber adoptado para resistirse a los mecanismos microbicidas de los fagocitos, que se concentran en su mayoría en los fagolisosomas.) Una vez que los antígenos de los microbios fagocitados están en el citosol, son procesados como otros antígenos citosólicos. En las células dendríticas, algunos antígenos ingeridos en vesículas entran en la vía citosólica de la clase I, en el proceso llamado presentación cruzada que describiremos más adelante.

Aunque las proteínas microbianas que se presentan en las moléculas de la clase I del MHC suelen ser típicamente citosólicas, proteínas procedentes de otros compartimentos celulares pueden entrar también en la vía de procesamiento del antígeno de la clase I del MHC. Las secuencias señal de la membrana y de las proteínas secretadas suelen ser escindidas por peptidasas de señal y degradas mediante proteólisis poco después de su síntesis y paso al RE. Este procesamiento en el RE genera péptidos de la clase I sin necesidad de proteólisis en el citosol. Además, las proteínas nucleares pueden procesarse con los proteasomas en el núcleo y presentarse en las moléculas de la clase I del MHC.

### *Digestión de proteínas en los proteasomas*

***El principal mecanismo para la generación de péptidos a partir de antígenos proteínicos citosólicos y nucleares es la proteólisis realizada por el proteasoma.*** Los proteasomas son grandes complejos enzimáticos multiproteínicos con un abanico amplio de actividad proteolítica que se encuentran en el citoplasma y los núcleos de la mayoría de las células. El proteasoma aparece como un compuesto cilíndrico de una serie apilada de dos anillos β internos y dos anillos α externos, cada uno compuesto de siete subunidades, con una estructura parecida a una capucha en cada extremo del cilindro. Las proteínas de los anillos α externos son estructurales y carecen de actividad proteolítica; en los anillos β internos, tres de las siete subunidades (β1, β2 y β5) son los lugares catalíticos que realizan la proteólisis.



El proteasoma realiza una función de «cuidado de la casa» básica en las células, al degradar muchas proteínas dañadas o mal plegadas. La síntesis de proteínas se realiza normalmente con rapidez, de manera que se incorporan unos seis a ocho aminoácidos a las cadenas que crecen cada segundo. El proceso tiende al error, y se calcula que alrededor del 20% de las proteínas recién sintetizadas están mal plegadas. Estos polipéptidos recién traducidos pero defectuosos, así como las proteínas que se han dañado por estrés celular, se dirigen al proteasoma para su degradación por la unión covalente de varias copias de un pequeño polipéptido llamado ubicuitina. La capucha del proteasoma reconoce las proteínas ubicuitinadas, con cadenas de cuatro o más ubicuitinas, que después se despliegan, se les retira la ubicuitina y se «enhebran» en los proteasomas, donde son degradadas en péptidos. Los proteasomas tienen una especificidad amplia por el sustrato y pueden generar una amplia variedad de péptidos a partir de las proteínas citosólicas (aunque por lo general no degradan las proteínas completamente en aminoácidos). En las células tratadas con la citocina IFN-γ, hay una mayor transcripción y síntesis de tres nuevas subunidades catalíticas del proteasoma, llamadas β1i, β2i y β5i, que reemplazan a las tres subunidades catalíticas del anillo β del proteasoma. Esto da lugar a un cambio en la especificidad por el sustrato del proteasoma, de modo que los péptidos producidos suelen contener aminoácidos hidrófobos en el carboxilo terminal, como la leucina, la valina, la isoleucina y la metionina, o aminoácidos básicos, como la lisina o la arginina. Estos tipos de C terminales son típicos de los péptidos que se transportan a la vía de la clase I y se unen a moléculas de la clase I. Este es un mecanismo por el cual el IFN-γ potencia la presentación del antígeno, y otro mecanismo es la mayor expresión de moléculas del MHC



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

(v. fig. 6-9). De este modo, los proteasomas son orgánulos cuya función celular básica se ha adaptado para un papel especializado en la presentación del antígeno.

#### *Transporte de péptidos desde el citosol al retículo endoplásmico*

***Los péptidos generados en el proteasoma pasan al RE por la acción de un transportador especializado, donde hay disponibles moléculas recién sintetizadas de la clase I del MHC para unirse a los péptidos.*** Como los péptidos antigénicos para la vía de la clase I se generan por la proteasa en el citosol o en el núcleo, pero las moléculas de la clase I del MHC se sintetizan en el RE, es necesario algún mecanismo que lleve los péptidos citosólicos al RE. Este transporte está mediado por una proteína dimérica llamada **transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP),** que es un miembro de la familia de proteínas transportadoras ABC, muchas de las cuales median el transporte dependiente del ATP de compuestos de masa molecular baja a través de las membranas celulares. La proteína TAP se localiza en la membrana del RE, donde media el transporte activo y dependiente del ATP de péptidos procedentes del citosol hacia la luz del RE. Aunque el heterodímero TAP tiene una amplia variedad de especificidades, transporta de forma óptima péptidos de 8 a 16 aminoácidos de longitud y contiene carboxilos terminales que son básicos (en los seres humanos) o hidrófobos (en los seres humanos y los ratones). Como se mencionó, estas son las características de los péptidos que se generan en el proteasoma y son capaces de unirse a moléculas de la clase I del MHC.

En el lado luminal de la membrana del RE, la proteína TAP se asocia a una proteína llamada tapasina, que también tiene afinidad por moléculas de la clase I del MHC vacías recién sintetizadas. La tapasina lleva así el transportador TAP al complejo con las moléculas de la clase I del MHC que esperan la llegada de los péptidos.

#### *Ensamblaje de los complejos péptido-clase I del MHC en el retículo endoplásmico*

***Los péptidos trasladados al RE se unen a moléculas de la clase I del MHC que se asocian al dímero TAP a través de la tapasina.*** En la síntesis y el ensamblaje de las moléculas de la clase I interviene un proceso en múltiples pasos en el que la unión del péptido desempeña una función clave. Las cadenas $\alpha$ de la clase I y la microglobulina $\beta_2$ se sintetizan en el RE. En el plegado adecuado de las cadenas $\alpha$ nacientes colaboran proteínas chaperonas, como la chaperona de membrana calnexina y la chaperona luminal calreticulina. Dentro del RE, los dímeros de la clase I vacíos y recién formados permanecen unidos al complejo TAP. Las moléculas vacías de la clase I del MHC, la tapasina y el TAP son parte de un complejo mayor de carga de péptidos en el RE que también incluye la calnexina, la calreticulina y otros componentes implicados en el ensamblaje y la carga de la clase I del MHC. Los péptidos que entran en el RE a través de TAP y los péptidos producidos en el RE, como los péptidos señal, se recortan hasta el tamaño adecuado para que se unan al MHC por medio de la aminopeptidasa que reside en el RE (ERAP). El péptido es entonces capaz de unirse a la hendidura de la molécula de la clase I adyacente. Una vez que las moléculas de la clase I del MHC se cargan con el péptido, ya no tienen afinidad por la tapasina, de manera que el complejo péptido-clase I se libera y es capaz de salir del RE y de ser transportado a la superficie celular. Sin el péptido unido, muchos de los dímeros recién formados de cadena $\alpha$-microglobulina $\beta_2$ son inestables y no pueden ser transportados de forma eficiente desde el RE al complejo de Golgi. Estos complejos vacíos y mal plegados de la clase I del MHC son transportados al citosol y degradados en los proteasomas.

***Los péptidos transportados al RE se unen de forma preferente a moléculas de la clase I, pero no de la clase II del MHC,*** por dos razones. Primera, las moléculas de la clase I recién sintetizadas están unidas a la cara luminal del complejo TAP y capturan los péptidos con rapidez a medida que el TAP los transporta al RE. Segunda, como se expone más adelante, en el RE las hendiduras de unión al péptido de las moléculas de la clase II recién sintetizadas están bloqueadas por una proteína llamada la cadena invariante.

#### *Expresión en la superficie de los complejos péptido-clase I del MHC*

***Las moléculas de la clase I del MHC están unidas a péptidos con estructuras estables y se expresan en la superficie celular.*** Los complejos péptido-clase I del MHC estables que se producen en el RE se mueven a través del complejo de Golgi y son transportados a la superficie celular mediante vesículas exocíticas. Una vez expresados en la superficie celular, los complejos péptido-clase I pueden ser reconocidos por linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno peptídico, y el correceptor CD8 desempeña una función esencial en la unión a regiones no polimórficas de la molécula de la clase I. Varios virus han desarrollado mecanismos que interfieren con el ensamblaje de la clase I y con la carga del péptido, lo que subraya la importancia de esta vía en la inmunidad antivírica (v. capítulo 16).

## La vía de la clase II del MHC para el procesamiento y presentación de proteínas vesiculares

La generación de péptidos asociados a la clase II del MHC a partir de antígenos introducidos por endocitosis conlleva la degradación proteolítica de proteínas interiorizadas en vesículas endocíticas, y la unión de los péptidos a las moléculas de la clase II del MHC en estas vesículas. Esta secuencia de acontecimientos se ilustra en la figura 6-17, y a continuación se describe cada paso.

#### *Generación de proteínas vesiculares*

***La mayoría de los péptidos asociados a la clase II del MHC derivan de antígenos proteínicos que se capturan en el ambiente extracelular y se interiorizan en los endosomas gracias a APC especializadas.*** Los pasos iniciales en la presentación de un antígeno proteínico extracelular son la unión del antígeno original a una APC y su interiorización. Diferentes APC pueden ligar antígenos proteínicos de varias formas y con grados de eficiencia y especificidades diversas. Las células dendríticas y los macrófagos expresan varios receptores de superficie que reconocen estructuras que comparten muchos microbios (v. capítulo 4). Estas APC usan los receptores para unirse a microbios e interiorizarlos de forma eficaz. Los macrófagos también expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos y receptores para la proteína del complemento C3b, que se une a los antígenos con anticuerpos o proteínas del complemento adheridas y potencia su interiorización. Otro ejemplo de receptores específicos en las APC es la inmunoglobulina de superficie de los linfocitos B, que, debido a su elevada afinidad por los antígenos, puede mediar eficazmente la interiorización de las proteínas presentadas en concentraciones muy bajas en el líquido extracelular (v. capítulo 12).

Tras su interiorización, los antígenos proteínicos se localizan en vesículas intracelulares rodeadas de membrana



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

**FIGURA 6-17 La vía de presentación del antígeno de la clase II del MHC.** Los estadios en el procesamiento de los antígenos extracelulares se describen en el texto. *CLIP*, péptido de cadena invariante asociado a la clase II; $I_i$, cadena invariante; *RE*, retículo endoplásmico.



llamada endosomas. La vía endosómica del tráfico de proteínas intracelulares se comunica con los lisosomas, que son vesículas más densas rodeadas de membrana que contienen enzimas. Un subgrupo de endosomas tardíos ricos en clase II del MHC interviene de forma especial en el procesamiento del antígeno y en su presentación por la vía de la clase II; esto se describe más adelante. Los microbios particulados se interiorizan en vesículas llamadas fagosomas, que pueden fusionarse con los lisosomas, lo que produce vesículas llamadas fagolisosomas o lisosomas secundarios. Algunos microbios, como las micobacterias y *Leishmania,* pueden sobrevivir e incluso replicarse dentro de los fagosomas o los endosomas, lo que proporciona una fuente persistente de antígenos en los compartimentos vesiculares.

Proteínas diferentes a las capturadas del medio extracelular pueden entrar también en la vía de la clase II del MHC. Algunas moléculas proteínicas destinadas a la secreción pueden acabar en las mismas vesículas que las moléculas de la clase II del MHC y procesarse en lugar de secretarse. Con menor frecuencia pueden procesarse y presentarse proteínas citoplásmicas y de membrana en moléculas de la clase II. En algunos casos, esto puede deberse a la digestión enzimática del contenido citoplásmico, lo que se denomina **autofagia.** En esta vía, las proteínas citosólicas se atrapan en vesículas rodeadas de membrana llamadas autofagosomas; estas vesículas se fusionan con los lisosomas y las proteínas citoplásmicas se degradan por proteólisis. Los péptidos generados por esta vía pueden llevarse al mismo compartimento vesicular portador de clase II que los péptidos derivados de antígenos ingeridos. La autofagia es, sobre todo, un mecanismo de degradación de proteínas celulares y de reciclado de sus productos como fuentes de nutrientes durante los momentos de estrés. También participa en la destrucción de microbios intracelulares, que están encerrados en vesículas y se dirigen a los lisosomas. Por tanto, es predecible que los péptidos generados por autofagia se muestren para el reconocimiento del linfocito T. Algunos péptidos que se asocian a moléculas de la clase II derivan de proteínas de la membrana, que pueden reciclarse en la misma vía endocítica que las proteínas extracelulares. De este modo, incluso los virus, que se replican en el citoplasma de las células infectadas, pueden producir proteínas que son degradadas en péptidos que entran en la vía de la clase II del MHC a través de la presentación del antígeno. Este puede ser un mecanismo de activación de los linfocitos T CD4+ cooperadores específicos frente a antígenos víricos.

#### *Digestión proteolítica de proteínas en las vesículas*

***Las proteínas interiorizadas las degradan enzimas de los endosomas tardíos y de los lisosomas para generar péptidos capaces de unirse a la hendidura de unión al péptido de las moléculas de la clase II del MHC.*** La degradación de los antígenos proteínicos en las vesículas es un proceso activo mediado por proteasas que tienen un pH ácido óptimo. Las proteasas más abundantes de los endosomas tardíos son las catepsinas, que son tiol y aspartilo proteasas con elevados niveles de especificidad por el sustrato. Varias catepsinas contribuyen a la generación de péptidos para la vía de la clase II. Las proteínas parcialmente degradadas o escindidas se unen a las hendiduras abiertas de las moléculas de la clase II del MHC y son recortadas por enzimas hasta obtener su tamaño final. La microscopia inmunoelectrónica y los estudios de fraccionamiento subcelular han definido un subgrupo rico en la clase II de endosomas tardíos que desempeñan una función importante en la presentación del antígeno (fig. 6-18). En los macrófagos



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

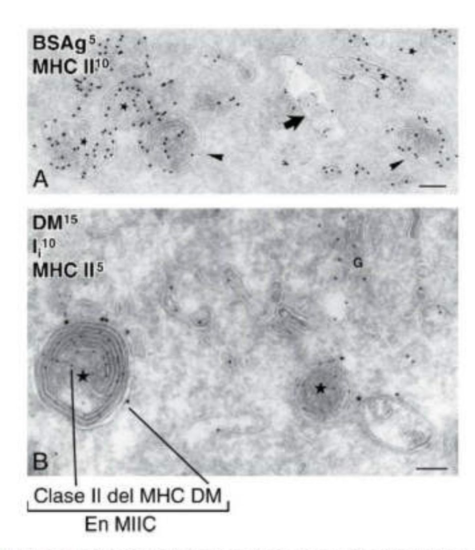



**FIGURA 6-18 Morfología de las vesículas endosómicas ricas en la clase II del MHC. A.** Microfotografía inmunoelectrónica de un linfocito B que ha interiorizado albúmina sérica bovina en endosomas tempranos (marcados con partículas de oro de 5 nm, *flecha*) y contiene moléculas de la clase II del MHC (marcadas con partículas de oro de 10 nm, *puntas de flecha*) en los MIIC. La albúmina interiorizada alcanzará, al final, los MIIC. **B.** Microfotografía inmunoelectrónica de un linfocito B que muestra la localización de moléculas de la clase II del MHC y DM en los MIIC *(estrellas)* y la cadena invariante concentrada en el complejo de Golgi (G). En este ejemplo, casi no hay cadena invariante en el MIIC, probablemente porque ha sido escindido para generar CLIP. *(**A**, tomado de Kleijmeer MJ, Morkowski S, Griffith JM, Rudensky AY, Geuze HJ: Major histocompatibility complex class II compartments in human and mouse B lymphoblasts represent conventional endocytic compartments. Reproducido de* The Journal of Cell Biology *139:639–649, 1997, con autorización de derechos de autor de The Rockefeller University Press. **B**, por cortesía de los Dres. H. J. Geuze y M. Kleijmeer, Department of Cell Biology, Utrecht University, The Netherlands.)*

y los linfocitos B humanos se llama compartimento de la clase II del MHC o MIIC (del inglés *MHC class II compartment*). (En algunos linfocitos B murinos se ha identificado un orgánulo similar que contiene moléculas de la clase II del MHC que se ha llamado vesícula de la clase II.) El MIIC tiene un aspecto multilaminar característico en la microscopia electrónica. Contiene todos los componentes requeridos para la asociación del péptido a la clase II del MHC, incluidas las enzimas que degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II del MHC y dos moléculas implicadas en la carga del péptido en las moléculas de la clase II del MHC, la cadena invariante y el HLA-DM, cuyas funciones se describirán más adelante.

### *Biosíntesis y transporte de moléculas de la clase II del MHC a los endosomas*

***Las moléculas de la clase II del MHC se sintetizan en el RE y se transportan a los endosomas con una proteína asociada, la cadena invariante, que ocupa la hendidura de unión al péptido de las moléculas de la clase II del MHC recién sintetizadas*** (fig. 6-19). Las cadenas α y β de las moléculas de la clase II del MHC se sintetizan de forma coordinada y se asocian entre sí en el RE. Los dímeros de la clase II nacientes tienen estructuras inestables, y en su plegado y ensamblaje colaboran chaperonas residentes en el RE, como la calnexina. La cadena invariante ($I_i$) promueve el plegado y ensamblaje de las moléculas de la clase II del MHC, y dirige las moléculas recién formadas de la clase II del MHC a los endosomas tardíos y lisosomas donde las proteínas interiorizadas se han degradado mediante proteólisis en péptidos. La $I_i$ es un trímero compuesto de tres subunidades de 30 kDa, cada una de las cuales se une a un heterodímero αβ de la clase II del MHC recién sintetizado de una forma que bloquea la hendidura de unión al péptido e impide la aceptación de péptidos. Como resultado de ello, las moléculas de la clase II del MHC no pueden ligar ni presentar los péptidos que se encuentran en el RE, lo que deja que tales péptidos se asocien a moléculas de la clase I (descrito

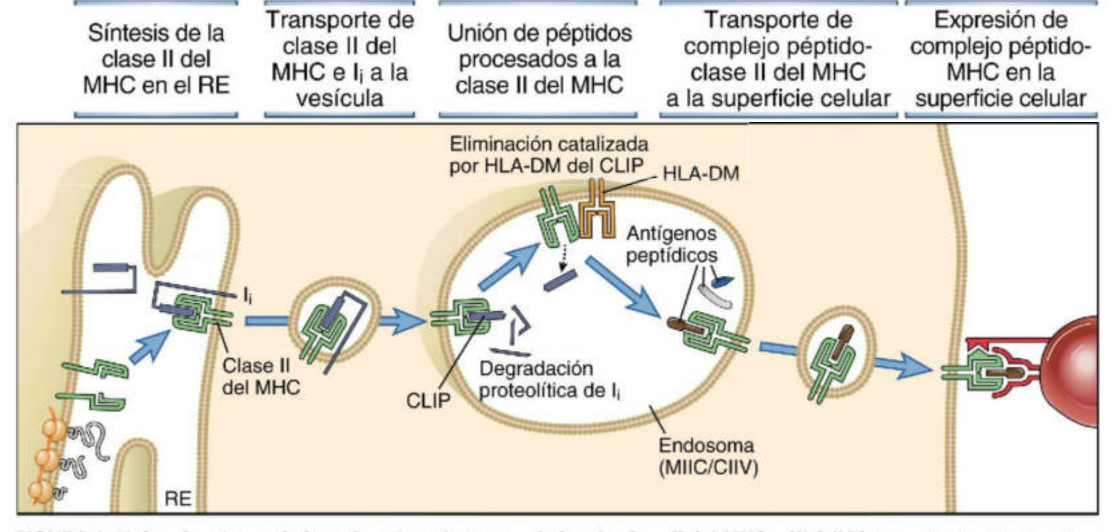



**FIGURA 6-19 Las funciones de la cadena invariante asociada a la clase II del MHC y HLA-DM.** Las moléculas de la clase II con la cadena invariante o el CLIP unido son transportadas en vesículas, donde la $I_i$ se degrada y el CLIP que queda se elimina por la acción de DM. Los péptidos antigénicos generados en las vesículas son entonces capaces de unirse a las moléculas de la clase II. Otra proteína similar a la clase II, denominada HLA-DO, puede regular la retirada catalizada por DM de CLIP *(no mostrado)*. *CIIV*, vesícula con clase II.

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

antes). Las moléculas de la clase II del MHC se transportan en vesículas exocíticas a la superficie celular. Durante este paso, las vesículas que sacan las moléculas de la clase II del MHC del RE se encuentran y fusionan con las vesículas endocíticas que contienen antígenos interiorizados y procesados. De este modo, las moléculas de la clase II del MHC se encuentran con péptidos antigénicos que se han generado por la proteólisis de las proteínas introducidas por endocitosis y en las vesículas se asocian el péptido y el MHC.

#### Asociación de los péptidos procesados con moléculas de la clase II del MHC en las vesículas

***Dentro de las vesículas endosómicas, la cadena invariante se disocia de las moléculas de la clase II del MHC por la acción combinada de enzimas proteolíticas y la molécula del HLA-DM, y los péptidos antigénicos son entonces capaces de unirse a la hendidura de unión al péptido disponible de las moléculas de la clase II*** (v. fig. 6-19). Como la $I_i$ bloquea el acceso a la hendidura de unión al péptido de las moléculas de la clase II del MHC, debe eliminarse antes de que puedan formarse complejos de péptidos y moléculas de la clase II del MHC. Las mismas enzimas proteolíticas que generan péptidos a partir de proteínas interiorizadas, como las catepsinas, actúan sobre la $I_i$, la degradan y dejan solo un resto de 24 aminoácidos llamado péptido de la cadena invariante de la clase II (CLIP, del inglés *class II-associated invariant chain peptide*), que se asienta en la hendidura de unión al péptido de la misma forma que otros péptidos se unen a las moléculas de la clase II del MHC. A continuación, el CLIP debe eliminarse para que la hendidura quede accesible a los péptidos antigénicos producidos a partir de proteínas extracelulares. Esta eliminación se consigue mediante la acción de una molécula llamada **HLA-DM** (o H-2M en el ratón), que se codifica dentro del MHC, tiene una estructura similar a la de las moléculas de la clase II del MHC y se localiza junto a moléculas de la clase II del MHC en el compartimento endosómico MIIC. Las moléculas del HLA-DM se diferencian de las moléculas de la clase II del MHC en que no son polimórficas y no se expresan en la superficie celular. El HLA-DM actúa como un intercambiador de péptidos, lo que facilita la eliminación del CLIP y la adición de otros péptidos a las moléculas de la clase II del MHC.

Si se dispone en los endosomas de péptidos con una mayor afinidad por la hendidura de la clase II del MHC que el CLIP, estos serán capaces de desplazar al CLIP debido a un mecanismo de intercambio mediado por el HLA-DM. Si no se dispone de péptidos de mayor afinidad, el CLIP permanecerá en la hendidura de la clase II del MHC y estas moléculas no sufrirán el presumido cambio conformacional y de estabilización necesario para viajar eficientemente a la superficie celular. Como los extremos de la hendidura de unión al péptido de la clase II del MHC están abiertos, pueden unirse péptidos grandes que después son «recortados» por enzimas proteolíticas hasta el tamaño adecuado para que los reconozca el linfocito T. Como resultado de ello, los péptidos que se presentan unidos a moléculas de superficie de la clase II del MHC suelen tener 10 a 30 aminoácidos de longitud y suelen haberse generado por este paso de recorte.

#### Expresión de complejos péptido-clase II del MHC en la superficie celular

***Los péptidos unidos estabilizan a las moléculas de la clase II del MHC, y los complejos péptido-clase II estables se llevan a la superficie de la APC, donde se exponen para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+.*** Se cree que el transporte de complejos clase II del MHC-péptido a la superficie celular se produce por la fusión de extensiones vesiculotubulares del lisosoma con la membrana plasmática, lo que da lugar a la colocación de los complejos de la clase II del MHC cargados en la superficie celular. Una vez expresado en la superficie de la APC, los complejos péptido-clase II son reconocidos por los linfocitos T CD4+ específicos frente al antígeno peptídico, y el correceptor CD4 desempeña una función esencial al unirse a regiones no polimórficas de la molécula de la clase II. Mientras que las moléculas de la clase II cargadas con el péptido viajan desde los endosomas tardíos y los lisosomas a la superficie celular, otras moléculas implicadas en la presentación del antígeno, como DM, permanecen en las vesículas y no se expresan en la membrana plasmática. Se desconoce el mecanismo de este tráfico selectivo.

### Presentación cruzada

***Algunas células dendríticas tienen la capacidad de capturar e ingerir células infectadas por virus o células tumorales, y presentar los antígenos víricos o tumorales a linfocitos T CD8+ vírgenes*** (fig. 6-20). En esta vía, los antígenos ingeridos se transportan desde las vesículas al citosol, desde donde los péptidos

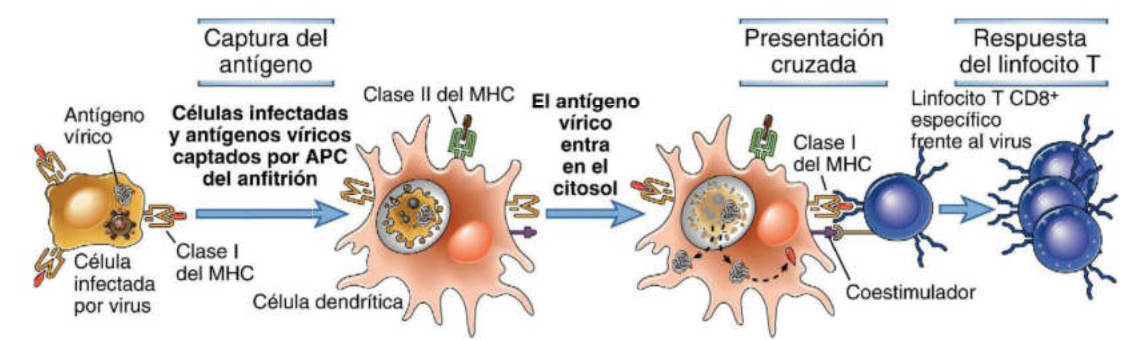



**FIGURA 6-20 Presentación cruzada de antígenos a los linfocitos T CD8+.** Las células infectadas por microbios intracelulares, como los virus, son ingeridas por las células dendríticas, y los antígenos de los microbios infecciosos se transportan al citosol y se procesan y presentan asociados a moléculas de la clase I del MHC a los linfocitos T CD8+ (v. fig. 6-16). De este modo, las células dendríticas son capaces de presentar antígenos vesiculares introducidos por endocitosis por la vía de la clase I. Observe que la misma APC que realiza la presentación cruzada puede presentar antígenos asociados a la clase II del MHC procedentes del microbio para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+ cooperadores.



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

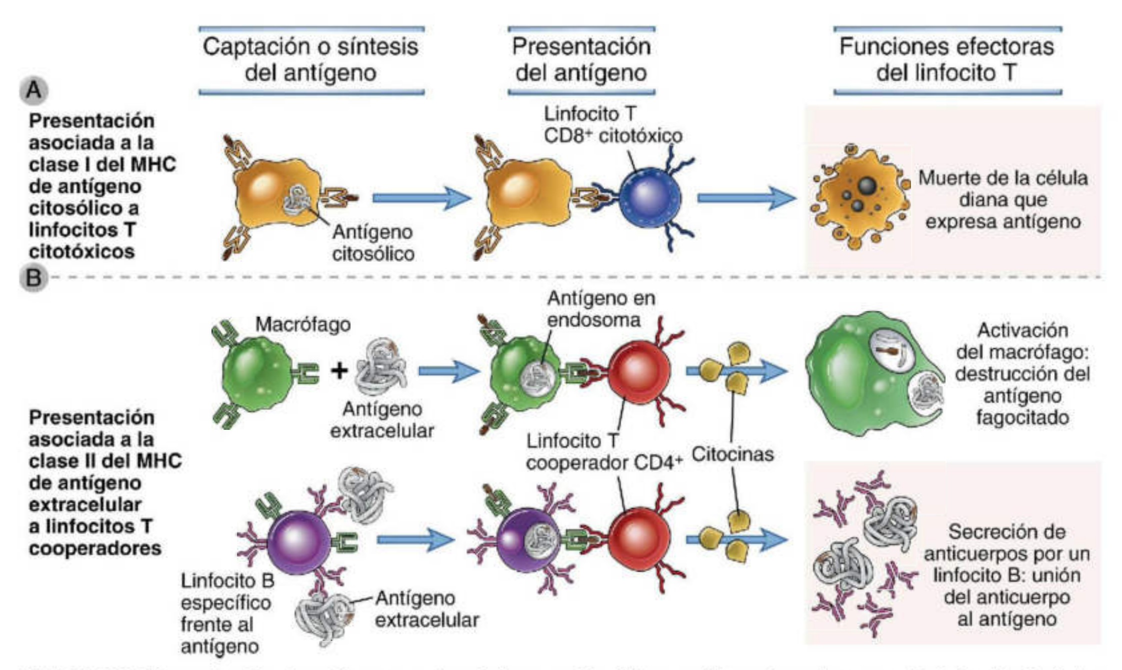



**FIGURA 6-21 Presentación de antígenos extracelulares y citosólicos a diferentes subgrupos de linfocitos T. A.** Los antígenos citosólicos los presentan las células nucleadas a los CTL CD8+, que matan (lisan) a las células que expresan el antígeno. **B.** Los antígenos extracelulares los presentan los macrófagos o los linfocitos B a los linfocitos T CD4+ cooperadores, que activan a los macrófagos o a los linfocitos B y eliminan los antígenos extracelulares.



entran en la vía de la clase I. Como se expuso antes, la mayoría de las proteínas ingeridas no entran en la vía citosólica de la clase I de presentación del antígeno. Esta permisividad respecto al tráfico de proteínas procedentes de vesículas endosómicas hacia el citosol es exclusiva de las células dendríticas. (Al mismo tiempo, las células dendríticas pueden presentar péptidos asociados a la clase II del MHC generados en las vesículas a los linfocitos T CD4+ cooperadores, que son, a menudo, necesarios para inducir respuestas plenas de linfocitos CD8+ [v. capítulo 11].) Este proceso se llama **presentación cruzada** o **cebado cruzado,** para indicar que un tipo de célula (la célula dendrítica) puede presentar antígenos de otra célula (la célula infectada por virus o tumoral) y cebar o activar linfocitos T específicos frente a esos antígenos. Aunque pueda parecer que el proceso de presentación cruzada rompe la regla de que los antígenos ingeridos se presentan unidos a moléculas de la clase II del MHC, en esta situación los antígenos ingeridos se degradan en los proteasomas y entran en la vía de la clase I.

La presentación cruzada implica la fusión de los fagosomas que contienen los antígenos ingeridos con el RE. Las proteínas ingeridas se transportan entonces desde el RE hasta el citosol por medio de vías poco definidas que probablemente participan en la presentación de proteínas degradadas en el RE. Las proteínas que se interiorizaron inicialmente en el fagosoma son transportadas, por tanto, al compartimento (el citosol) donde se produce normalmente la proteólisis para la vía de la clase I. Estas proteínas fagocitadas sufren así una degradación proteosómica, y los péptidos derivados de ellas son transportados por el TAP de nuevo al RE, donde se ensamblan con moléculas recién sintetizadas de la clase I del MHC, como se describió en la vía tradicional de la clase I.

## Significado fisiológico de la presentación del antígeno asociada al MHC

Hasta ahora hemos expuesto la especificidad de los linfocitos T CD4+ y CD8+ frente a antígenos proteínicos extraños asociados al MHC, y los mecanismos mediante los cuales se producen los complejos de péptidos y moléculas del MHC. En este apartado consideraremos cómo la acción central del MHC en la presentación del antígeno influye en la naturaleza de las respuestas de linfocitos T a diferentes antígenos y los tipos de antígenos que los linfocitos T reconocen.

### *Naturaleza de las respuestas de los linfocitos T*

***La presentación de proteínas citosólicas frente a vesiculares por las vías de las clases I o II del MHC, respectivamente, determina qué subgrupos de linfocitos T responderán a los antígenos que se encuentran en estos dos grupos de proteínas, y está ligada íntimamente a las funciones de estos linfocitos T*** (fig. 6-21). Los antígenos sintetizados dentro de la célula, como las proteínas víricas y tumorales, se localizan en el citosol y son reconocidos por CTL CD8+ restringidos por la clase I del MHC, que matan a las células productoras de antígenos intracelulares. Por el contrario, los antígenos extracelulares suelen acabar en vesículas endosómicas y activan linfocitos T CD4+ restringidos por la clase II del MHC, porque las proteínas vesiculares se procesan en péptidos que se unen a la clase II. Los linfocitos T CD4+ funcionan como cooperadores que estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos, y activan los macrófagos para que aumente su actividad fagocítica, y ambos mecanismos sirven para eliminar antígenos extracelulares. De este modo, los antígenos procedentes de los

ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

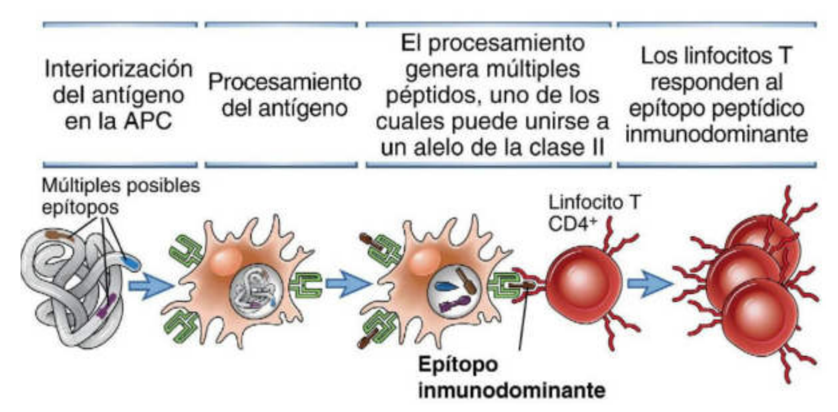



**FIGURA 6-22 Inmunodominancia de los péptidos.** Los antígenos proteínicos se procesan para generar múltiples péptidos; los péptidos inmunodominantes son aquellos que se unen mejor a las moléculas disponibles de las clases I y II del MHC. La ilustración muestra un antígeno extracelular que genera un péptido que se une a la clase II, pero esto también se aplica a los péptidos de antígenos citosólicos que presentan las moléculas de la clase I del MHC.

microbios que residen en diferentes localizaciones celulares estimulan de manera selectiva las respuestas de los linfocitos T, que son más eficaces para eliminar ese tipo de microbio. Esto es especialmente importante, porque los receptores para el antígeno de los CTL y de los linfocitos T cooperadores no pueden distinguir entre microbios extracelulares e intracelulares. Al secretar péptidos derivados de estos tipos de microbios, las moléculas del MHC guían a los subgrupos $CD4^+$ y $CD8^+$ de linfocitos T a responder a los microbios a los que cada subgrupo puede enfrentarse mejor.

### *Inmunogenicidad de los antígenos proteínicos*

Las moléculas del MHC determinan la inmunogenicidad de los antígenos proteínicos en dos formas relacionadas.

- ***Los epítopos de las proteínas complejas que desencadenan las respuestas de linfocitos T más fuertes son los péptidos que se generan por proteólisis en APC y se unen con mayor avidez a las moléculas del MHC.*** Si se inmuniza a un sujeto con un antígeno proteínico, en muchos casos la mayoría de los linfocitos T que responden son específicos frente solo a una o muy pocas secuencias lineales de aminoácidos del antígeno. A ellos se los llama epítopos o determinantes **inmunodominantes.** Las proteasas implicadas en el procesamiento del antígeno producen diversos péptidos a partir de las proteínas naturales, y solo algunos de estos péptidos poseen las características que posibilitan su unión a las moléculas del MHC presentes en cada sujeto (fig. 6-22). Es importante definir la base estructural de la inmunodominancia, porque esto puede permitir la manipulación eficiente del sistema inmunitario con péptidos sintéticos. Una aplicación de tal conocimiento es el diseño de vacunas. Por ejemplo, podría analizarse una proteína vírica en busca de la presencia de una secuencia de aminoácidos que formaran epítopos inmunodominantes típicos capaces de unirse a moléculas del MHC con alta afinidad. Los péptidos sintéticos que contienen estos epítopos pueden ser vacunas eficaces para desencadenar respuestas de linfocitos T contra el péptido vírico expresado en una célula infectada.
- ***La expresión de alelos particulares de la clase II del MHC en un sujeto determina la capacidad de ese sujeto de responder a esos antígenos particulares.*** Como se expuso antes, los genes de la respuesta inmunitaria (Ir) que controlan las respuestas de anticuerpos son los genes de la clase II del MHC. Influyen en la reactividad inmunitaria, porque varias moléculas alélicas de la clase II del MHC difieren en su capacidad para unirse a diferentes péptidos antigénicos y, por tanto, para estimular linfocitos T cooperadores específicos. Las consecuencias de la herencia de un alelo dado del MHC dependen de la naturaleza de los péptidos antigénicos que puedan unirse a la molécula del MHC codificada por ese alelo. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido procedente del polen de ambrosía, el sujeto que expresa moléculas de la clase II capaces de unirse al péptido tendería de forma génica a sufrir reacciones alérgicas contra el polen. Por el contrario, algunos sujetos no responden a las vacunas (como la vacuna con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) probablemente porque sus moléculas del HLA no pueden unirse a los péptidos principales del antígeno y mostrarlos.

## PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS NO PROTEÍNICOS A SUBGRUPOS DE LINFOCITOS T

Varias pequeñas poblaciones de linfocitos T son capaces de reconocer antígenos no proteínicos sin la participación de moléculas de las clases I o II del MHC. De este modo, estas poblaciones son excepciones a la regla de que los linfocitos T puedan ver solo péptidos asociados al MHC. Las poblaciones mejor definidas entre ellas son los NKT y los linfocitos T $\gamma\delta$.

Los linfocitos NKT expresan marcadores que son característicos de los linfocitos citolíticos naturales (NK) y de los linfocitos T, y expresan receptores $\alpha\beta$ del linfocito T con una diversidad muy limitada (v. capítulo 10). Los linfocitos NKT reconocen lípidos y glucolípidos mostrados por la molécula «no clásica» similar a la clase I del MHC llamada CD1. Hay varias proteínas CD1 que se expresan en los seres humanos y los ratones. Aunque las vías de tráfico celular difieren en formas sutiles, todas las moléculas CD1 se unen a los lípidos y los muestran por un único mecanismo. Las moléculas CD1 recién sintetizadas captan lípidos celulares y los llevan a la



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

superficie celular. Desde aquí, los complejos CD1-lípido son captados por endocitosis en los endosomas o los lisosomas, donde se capturan los lípidos que han sido ingeridos del ambiente externo, y los nuevos complejos CD1-lípido vuelven a la superficie celular. De este modo, las moléculas CD1 adquieren los antígenos lipídicos interiorizados por endocitosis durante el reciclado y los presentan sin un procesamiento aparente. Los linfocitos NKT que reconocen a los antígenos lipídicos pueden intervenir en la defensa contra los microbios, en especial las micobacterias (que son ricas en componentes lipídicos).

Los linfocitos T γδ son una pequeña población de linfocitos T que expresan proteínas receptoras para el antígeno y son similares, pero no idénticas, a las de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ (v. capítulo 10). Los linfocitos T γδ reconocen muchos tipos diferentes de antígenos, incluidas algunas proteínas y lípidos, así como pequeñas moléculas fosforiladas y alquilaminas. Estos antígenos no se muestran en moléculas del MHC, y los linfocitos γδ no están restringidos por el MHC. No se sabe si es necesario un tipo celular o un sistema de muestra particular para la presentación de los antígenos a estas células.

## RESUMEN

- La mayoría de los linfocitos T reconocen antígenos solo en forma de péptidos mostrados por los productos de genes propios del MHC en la superficie de las APC. Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores reconocen antígenos asociados a productos del gen de la clase II del MHC (reconocimiento restringido por la clase II del MHC), y los CTL $CD8^+$ reconocen antígenos asociados a productos de los genes de la clase I del MHC (reconocimiento restringido por la clase I del MHC).
- Las APC especializadas, como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, capturan antígenos proteínicos extracelulares, los interiorizan, los procesan y muestran los péptidos asociados a la clase II a los linfocitos T $CD4^+$. Las células dendríticas son las APC más eficientes para iniciar las respuestas primarias activando a los linfocitos T vírgenes, y los macrófagos y los linfocitos B presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores diferenciados en la fase efectora de la inmunidad celular y en las respuestas inmunitarias humorales, respectivamente. Todas las células nucleadas pueden presentar péptidos asociados a la clase I, derivados de proteínas citosólicas, como los antígenos víricos y tumorales, a los linfocitos $CD8^+$.
- El MHC es una gran región génica que codifica moléculas muy polimórficas y expresadas de forma codominante de las clases I y II del MHC.
- Las moléculas de la clase I del MHC están compuestas de una cadena α (o pesada) en un complejo no covalente con un polipéptido no polimórfico llamado microglobulina $\beta_2$. Las moléculas de la clase II del MHC contienen dos cadenas polimórficas codificadas por el MHC, una cadena α y una cadena β. Ambas clases de moléculas del MHC constan de una hendidura extracelular de unión al péptido, una región similar a la Ig no polimórfica, una región transmembranaria y una región citoplásmica. La hendidura de unión al péptido de las moléculas del MHC tiene lados helicoidales α y un suelo en forma de lámina plegada en β de ocho hebras antiparalelas. Los dominios de tipo Ig de las moléculas de las clases I y II del MHC contienen los lugares de unión para los correceptores CD8 y CD4 del linfocito T, respectivamente. Los aminoácidos polimórficos de las moléculas del MHC se localizan en el dominio ligador del péptido.
- La función de las moléculas de las clases I y II del MHC es unirse a antígenos peptídicos y mostrarlos para su reconocimiento por los linfocitos T específicos frente al antígeno. Los antígenos peptídicos asociados a las moléculas de la clase I del MHC son reconocidos por los linfocitos T $CD8^+$, mientras que los antígenos peptídicos asociados a la clase II del MHC son reconocidos por los linfocitos T $CD4^+$. Las moléculas del MHC se unen a un péptido de una vez, y todos los péptidos que se unen a una molécula particular del MHC comparten estructuras comunes. Cada molécula del MHC tiene una amplia especificidad por los péptidos y puede unirse a múltiples péptidos que tienen características estructurales comunes, como aminoácidos de anclaje.
- La hendidura de unión al péptido de las moléculas de la clase I del MHC puede acomodar péptidos de 6 a 16 aminoácidos de longitud, mientras que la hendidura de las moléculas de la clase II del MHC le permite unirse a péptidos mayores (hasta 30 aminoácidos de longitud o más). Algunos aminoácidos polimórficos del MHC determinan las especificidades de unión a los péptidos al formar estructuras, llamadas huecos, que interactúan con aminoácidos complementarios del péptido unido, llamados aminoácidos de anclaje. Otros aminoácidos del MHC polimórficos y algunos del péptido no participan en la unión a las moléculas del MHC, pero forman la estructura reconocida por los linfocitos T.
- Las moléculas de la clase I del MHC se expresan en todas las células nucleadas, mientras que las moléculas de la clase II del MHC se expresan, sobre todo, en APC especializadas, como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, y algunos otros tipos celulares, como las células endoteliales y las células epiteliales tímicas. La expresión de productos génicos del MHC aumenta con estímulos inflamatorios e inmunitarios, particularmente citocinas como el IFN-γ, que estimulan la transcripción de genes del MHC.
- El procesamiento del antígeno es la conversión de proteínas naturales en péptidos asociados al MHC. Este proceso consiste en la introducción de antígenos proteínicos exógenos en vesículas de APC o en la síntesis de antígenos en el citosol, la degradación proteolítica de estas proteínas en péptidos, la unión de los péptidos a moléculas del MHC y la muestra de los complejos péptido-MHC en la superficie de la APC para su reconocimiento por los linfocitos T. De este modo, estas vías de procesamiento toman muestras de proteínas extracelulares e intracelulares, y las moléculas del MHC enseñan los péptidos derivados de proteínas normales propias y proteínas extrañas para la vigilancia de los linfocitos T.
- Para la vía de la clase I del MHC, las proteínas citosólicas se degradan mediante proteólisis en el proteasoma, lo que genera péptidos que se unen a moléculas de la clase I del MHC. Estos péptidos pasan del citosol al RE gracias a un transportador que depende del ATP,



ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

llamado TAP. Los dímeros de clase I del MHC-microglobulina $\beta_2$ recién sintetizados en el RE se asocian al complejo TAP y reciben los péptidos transportados en el RE. Los complejos estables de moléculas de la clase I del MHC con los péptidos unidos salen del RE, a través del complejo de Golgi, hasta la superficie celular.

- Para la vía de la clase II del MHC, las proteínas extracelulares se interiorizan en los endosomas, donde enzimas que actúan a un pH ácido escinden estas proteínas mediante proteólisis. Las moléculas recién sintetizadas de la clase II del MHC asociadas al $I_i$ se transportan desde el RE a las vesículas endosómicas. Aquí, la $I_i$ se escinde mediante proteólisis, y un pequeño péptido restante de la $I_i$, llamado CLIP, se retira de la hendidura de unión al péptido de la molécula del MHC gracias a la acción de las moléculas DM. Los péptidos que se generaron de proteínas extracelulares se unen entonces a la hendidura disponible de la molécula de la clase II del MHC, y el complejo trimérico (cadenas α y β de la clase II del MHC y péptido) se traslada a la superficie de la célula y se muestra.
- Estas vías de presentación del antígeno restringidas por el MHC aseguran el cribado de la mayoría de las células del cuerpo en busca de la presencia de posibles antígenos extraños. Las vías también aseguran que proteínas procedentes de microbios extracelulares generen preferentemente péptidos unidos a moléculas de la clase II del MHC para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+ cooperadores, que activan mecanismos efectores que eliminan antígenos extracelulares. Por el contrario, las proteínas sintetizadas por los microbios intracelulares (citosólicas) generan péptidos unidos a moléculas de la clase I del MHC para su reconocimiento por los CTL CD8+, que eliminan las células que albergan infecciones intracelulares. La inmunogenicidad de los antígenos proteínicos extraños depende de la capacidad de las vías de procesamiento del antígeno de generar péptidos a partir de estas proteínas que se unen a moléculas propias del MHC.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### La función de las células dendríticas en la captura y presentación del antígeno


Bousso P: T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies, *Nature Reviews Immunology* 8:675-684, 2008.

Collin M, McGovern N, Haniffa M: Human dendritic cell subsets, *Immunology* 140:22-30, 2013.

Heath WR, Carbone FR: Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces, *Nature Immunology* 10:1237-1244, 2009.

Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A: The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and inflamed setting, *Annual Review of Immunology* 31:563-604, 2013.

Mildner A, Jung S: Development and function of dendritic cell subsets, *Immunity* 40:642-656, 2014.

Satpathy AT, Wu X, Albring JC, Murphy KM: Re(de)fining the dendritic cell lineage, *Nature Immunology* 13:1145-1154, 2012.

Shortman K, Sathe P, Vremec D, Naik S, O'Keeffe M: Plasmacytoid dendritic cell development, *Advances in Immunology* 120:105-126, 2013.

Teijeira A, Russo E, Halin C: Taking the lymphatic route: dendritic cell migration to draining lymph nodes, *Seminars in Immunopathology* 36:261-274, 2014.


### Estructura de los genes del MHC, las moléculas del MHC y los complejos péptido-MHC


Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2, *Nature* 329:506-512, 1987.

Horton R, Wilming L, Rand V, et al: Gene map of the extended human MHC, *Nature Reviews Genetics* 5:889-899, 2004.

Marrack P, Scott-Browne JP, Dai S, Gapin L, Kappler JW: Evolutionarily conserved amino acids that control TCR-MHC interaction, *Annual Review of Immunology* 26:171-203, 2008.

Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C: The emergence of the major histocompatibility complex, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 738:277-289, 2012.

Mazza C, Malissen B: What guides MHC-restricted TCR recognition? *Seminars in Immunology* 19:225-235, 2007.

Reith W, Leibundgut-Landmann S, Waldburger JM: Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator, *Nature Reviews Immunology* 5:793-806, 2005.


### Procesamiento del antígeno proteínico y presentación asociada al MHC de los antígenos peptídicos


Akram A, Inman RD: Immunodominance: a pivotal principle in host response to viral infections, *Clinical Immunology* 143:99-115, 2012.

Basler M, Kirk CJ, Groettrup M: The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions, *Current Opinion in Immunology* 25:74-80, 2013.

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P: Pathways of antigen processing, *Annual Review of Immunology* 31:443-473, 2013.

Chapman HA: Endosomal proteases in antigen presentation, *Current Opinion in Immunology* 18:78-84, 2006.

Hansen TH, Bouvier M: MHC class I antigen presentation: learning from viral evasion strategies, *Nature Reviews Immunology* 9:503-513, 2009.

Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O: Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836, 2011.

Purcell AW, Elliott T: Molecular machinations of the MHCI peptide loading complex, *Current Opinion in Immunology* 20:75-81, 2008.

Schulze MS, Wucherpfennig KW: The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway, *Current Opinion in Immunology* 24:105-111, 2012.

Stern LJ, Potolicchio I, Santambrogio L: MHC class II compartment subtypes: structure and function, *Current Opinion in Immunology* 18:64-69, 2006.

Trombetta ES, Mellman I: Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo, *Annual Review of Immunology* 23:975-1028, 2005.

Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL: The known unknowns of antigen processing and presentation, *Nature Reviews Immunology* 8:607-618, 2008.

Watts C: The endosome-lysosome pathway and information generation in the immune system, *Biochim Biophys Acta* 14(–21):2012, 1824.


### Presentación cruzada


Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S: Cross-presentation by dendritic cells, *Nature Reviews Immunology* 12:557-569, 2012.

Kurts C, Robinson BW, Knolle PA: Cross-priming in health and disease, *Nature Reviews Immunology* 10:403-414, 2010.

Lin ML, Zhan Y, Villadangos JA, Lew AM: The cell biology of cross-presentation and the role of dendritic cell subsets, *Immunology and Cell Biology* 86:353-362, 2008.


### Presentación «no clásica» del antígeno


Adams EJ, Luoma AM: The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical. and MHC class I-like molecules, *Annual Review of Immunology* 31:529-561, 2013.

Cohen NR, Garg S, Brenner MB: Antigen presentation by CD1: lipids, T cells, and NKT cells in microbial immunity, *Advances in Immunology* 102:1-94, 2009.






ISBN: 978-84-9022-894-4; PII: B978-84-9022-894-4.00006-9; Autor: ABBASSPAIN2014; Documento ID: 00006; Capítulo ID: c0030

CAPÍTULO

7

# Receptores inmunitarios y transducción de señales



La idea de que los linfocitos T tengan receptores de superficie específicos que puedan activar ligandos externos procede de uno de los fundadores de la inmunología moderna. Paul Ehrlich, en su «teoría de las cadenas laterales», publicada en 1897, concibió los anticuerpos situados en la superficie de las células inmunitarias como capaces de reconocer antígenos y de instruir a la célula inmunitaria para que secretara más cantidad del mismo anticuerpo. Los receptores de la superficie celular para las hormonas se describieron muchas décadas después, en la segunda mitad del siglo XX, pero mucho antes de la identificación de los receptores para el antígeno en los linfocitos a principios de los años ochenta.

***Los receptores celulares de superficie sirven para dos funciones principales: la inducción de señales intracelulares y la adhesión de una célula a otra o a la matriz extracelular.*** La **transducción de señales** se refiere, en general, a las vías bioquímicas intracelulares que se activan en las células después de la unión de los ligandos a sus receptores específicos. La mayoría de los receptores transmisores de señales, pero no todos, se localizan en la membrana plasmática. Las señales iniciadas por estos receptores suelen consistir en una fase citosólica inicial, en la que la porción citoplásmica del receptor o las proteínas que interactúan con él pueden modificarse después de su traducción. Esto conduce, a menudo, a la activación o translocación al núcleo de factores de transcripción que están silenciados en las células en reposo, seguida de una fase nuclear en la que los factores de transcripción orquestan cambios en la expresión génica (fig. 7-1). Algunas vías de transducción de señales estimulan la motilidad celular o activan la exocitosis de los gránulos desde el citoplasma sin cambios en la expresión génica. La transducción de señales puede dar lugar a diversas consecuencias para una célula, como la adquisición de nuevas funciones, la inducción de la diferenciación, el compromiso en una línea específica, la protección de la muerte celular, el inicio de las respuestas proliferativa y de crecimiento, y la inducción de la parada del ciclo celular o de la muerte por apoptosis. Los receptores para el antígeno en los linfocitos B y T se encuentran entre las máquinas transmisoras de señales más complicadas conocidas, y formarán una gran parte del objetivo de este capítulo.

Empezaremos con las generalidades de la transducción de señales, seguidas de una exposición de las señales mediadas por receptores para el antígeno distribuidos de forma clonal en los linfocitos y por receptores inmunitarios con estructuras relacionadas que se centran, sobre todo, en las células del sistema inmunitario innato. Cuando se expongan los receptores para el antígeno en los linfocitos T y B, exploraremos el

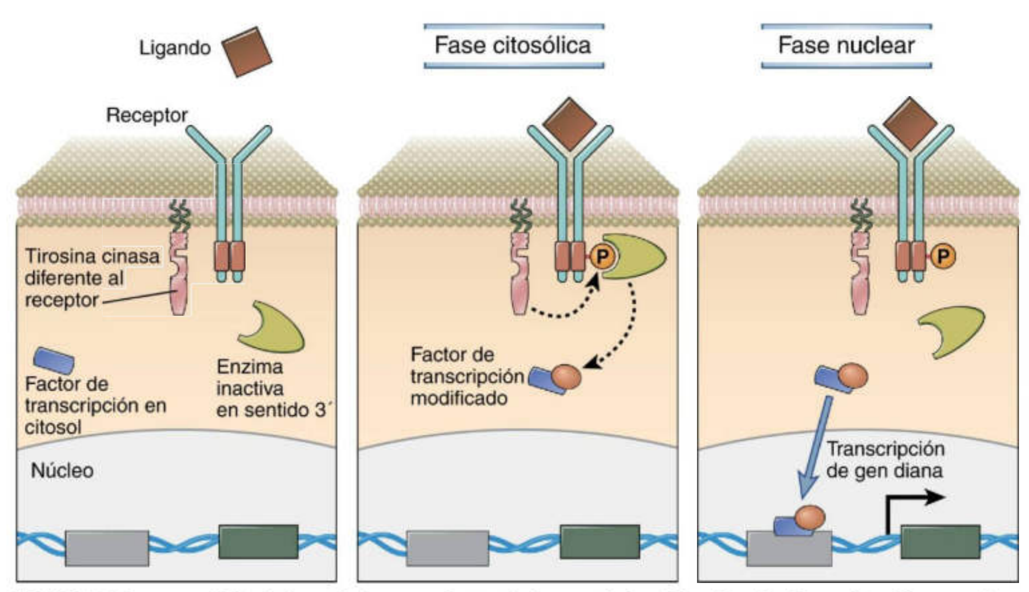



**FIGURA 7-1 La transmisión de las señales procedentes de la superficie celular tiene las fases citosólica y nuclear.** Se muestra un receptor genérico que activa una tirosina cinasa diferente al receptor después de que se una al ligando. En la fase citosólica de transmisión de señales, la cinasa diferente al receptor fosforila una tirosina clave en la cola citoplásmica del receptor, como resultado de lo cual la cola del receptor que contiene la fosfotirosina es capaz de reclutar una enzima situada en sentido 3′ que se activa una vez que se recluta. En la fase citosólica, esta enzima activada modifica un factor de transcripción específico que se localiza en el citoplasma. En este ejemplo simplificado, la fase citosólica solo tiene una acción enzimática, pero muchas vías de transducción de señales reales conllevan múltiples pasos. En la fase nuclear, este factor de transcripción modificado entra en el núcleo e induce la expresión de genes diana que tienen una zona de unión en el promotor o en alguna otra región reguladora, que puede unirse a este factor de transcripción modificado y facilitar la transcripción.



papel de otros receptores llamados correceptores y receptores coestimuladores que potencian la activación del linfocito mediada por el receptor para el antígeno, y expondremos el papel de receptores inhibidores en los linfocitos T, B y NK. Consideraremos entonces las diferentes categorías de receptores para citocinas y de mecanismos de transducción de señales iniciados por estos receptores. Finalmente, para ilustrar los pasos en la activación de un factor de transcripción prototípico, examinaremos la principal vía que lleva a la activación del NF-κB, un factor de transcripción relevante para las inmunidades innata y adaptativa.

## GENERALIDADES DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Los receptores que inician las respuestas inductoras de señales suelen ser proteínas integrales de la membrana presentes en la membrana plasmática, donde sus dominios extracelulares reconocen ligandos solubles secretados o estructuras unidas a la membrana plasmática de una célula o células vecinas. Una categoría diferente de receptores, los receptores nucleares, son factores de transcripción intracelular activados por ligandos liposolubles que pueden atravesar la membrana plasmática fácilmente.

***El inicio de las señales desde un receptor de la superficie celular puede requerir que el ligando agrupe varios las proteínas de los receptores, lo que se conoce como entrecruzamiento del receptor, o que el ligando induzca una alteración en la estructura tridimensional del receptor.*** Los dos mecanismos de inicio de la señal suelen dar lugar a la creación de una nueva forma geométrica en la porción citosólica del receptor que promueva las interacciones con otras moléculas transductoras de señales.

***Un acontecimiento temprano frecuente en la transducción de señales es la adición enzimática de un grupo fosfato en una tirosina, serina o treonina de la cadena lateral de la porción citosólica de un receptor o de una proteína adaptadora.*** Las enzimas que añaden grupos fosfato a las cadenas laterales de los aminoácidos se llaman **proteína cinasas.** Muchos de los acontecimientos iniciadores de las señales en el linfocito dependen de proteína cinasas que fosforilan tirosinas específicas y, por tanto, estas enzimas se llaman **proteína tirosina cinasas.** Otras proteína cinasas que participan en diferentes vías de transmisión de señales son las serina o treonina cinasas, que fosforilan los aminoácidos de serina o treonina. Algunas enzimas activadas en sentido 3′ de los receptores inductores de señales fosforilan sustratos lipídicos; se les conoce, por tanto, como **lípido cinasas.** Para cada tipo de fosforilación hay una fosfatasa específica, una enzima que puede eliminar fosfatos y así modular las señales. Estas fosfatasas desempeñan funciones importantes, habitualmente inhibidoras, en la transducción de las señales.

La fosforilación de las proteínas no es la única modificación posterior a su traducción que impulsa la transducción de señales. Muchas modificaciones pueden facilitar acontecimientos transductores de señales. Un tipo de modificación que describiremos más adelante en este capítulo es la adición covalente de moléculas de ubicuitina que dirigen a las proteínas a su degradación o dirigen la transducción de señales en muchas células, como los linfocitos. Muchas proteínas transmisoras de señales importantes se modifican por la adición de lípidos, que pueden ayudar a localizar estas proteínas en una región especializada de la membrana plasmática, con el fin de que interaccionen eficientemente con otras moléculas transmisoras

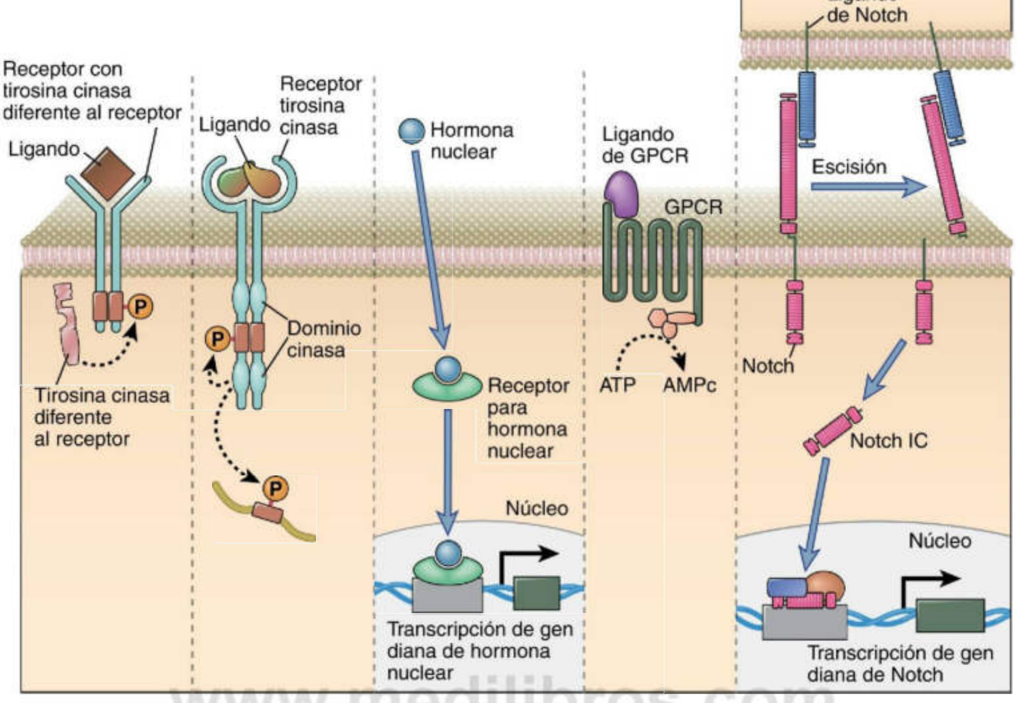



**FIGURA 7-2 Principales categorías de receptores transmisores de señales en el sistema inmunitario.** Se muestra aquí un receptor que usa una tirosina cinasa diferente al receptor, un receptor tirosina cinasa, un receptor nuclear que se une a su ligando y puede después influir en la transcripción, un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) con siete dominios transmembranarios, y Notch, que reconoce un ligando en una célula distinta y es escindido para dar lugar a un fragmento intracelular (IC Notch) que puede entrar en el núcleo e influir en la transcripción de genes diana específicos.



de señales que también se dirigen a este microdominio de la membrana. La función de algunos factores de transcripción se modifica mediante la acetilación, y las colas *N* terminales de las histonas pueden acetilarse y metilarse para modular la expresión génica, la replicación del ADN y la recombinación del ADN.

***Los receptores celulares se agrupan en varias categorías en función de los mecanismos transmisores de señales que usan y de las vías bioquímicas intracelulares que activan*** (fig. 7-2):

- Los receptores que usan **tirosina cinasas diferentes al receptor.** En esta categoría de receptores de membrana, las colas citoplasmáticas de los polipéptidos que se unen al ligando no tienen actividad catalítica intrínseca, sino que una tirosina cinasa intracelular separada, conocida como tirosina cinasa diferente al receptor, participa en la activación del receptor, fosforilando estructuras específicas en el receptor o en otras proteínas asociadas a él (v. fig. 7-1). Una familia de receptores llamada receptores inmunitarios, algunos de los cuales reconocen antígenos, mientras que otros reconocen la porción Fc de los anticuerpos, usan tirosina cinasas diferentes al receptor para iniciar las señales. Aparte de la familia de receptores inmunitarios, algunos receptores para citocinas, expuestos más adelante en este capítulo, usan también tirosina cinasas diferentes al receptor. Las integrinas, receptores de adhesión clave en el sistema inmunitario, también envían señales mediante la activación de tirosina cinasas diferentes al receptor.
- Las **tirosina cinasas del receptor (RTK, del inglés *receptor tyrosine kinases*)** son proteínas integrales de la membrana que activan un dominio (o dominios) tirosina cinasa intrínseco localizado en las colas citoplásmicas de los receptores cuando son entrecruzadas por ligandos extracelulares multivalentes. Un ejemplo de una RTK relevante para la formación de células sanguíneas es la proteína c-Kit. Otros ejemplos de RTK son el receptor para la insulina, el receptor para el factor de crecimiento epidérmico y el receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
- **Receptores nucleares.** Estos receptores suelen localizarse en el núcleo o migrar hacia él, donde actúan como factores de transcripción. La unión de un ligando liposoluble a su receptor nuclear capacita a este último a inducir la transcripción o reprimir la expresión génica. Los receptores de hormonas nucleares, como el receptor para la vitamina D y el receptor para los glucocorticoides, pueden influir en acontecimientos que van desde el desarrollo del sistema inmunitario a la modulación de la expresión de los genes de las citocinas.
- Los **receptores acoplados a la proteína G (GPCR,** del inglés *G protein-coupled receptors*) son receptores que actúan activando proteínas ligadoras del GTP (proteínas G). Son polipéptidos que atraviesan la membrana plasmática siete veces, motivo por el que a veces se les llama receptores

en serpentina. Un cambio conformacional inducido por la unión del ligando a este tipo de receptor permite la activación de una proteína G heterotrimérica asociada por el intercambio del GDP unido por GTP. La proteína G activada inicia una cascada de señales. Ejemplos de esta categoría de receptores relevantes para la inmunidad y la inflamación son los receptores para los leucotrienos, las prostaglandinas, la histamina, los fragmentos del complemento C3a y C5a, el péptido formilo bacteriano y todas las quimiocinas (v. capítulo 3). Diferentes tipos de proteínas G ligadas a distintos GPCR pueden activar o inhibir diferentes efectores situados en sentido 3′. Dos principales enzimas que activan los GPCR son la adenilato ciclasa, que convierte el ATP en la molécula efectora AMPc, capaz de activar numerosas respuestas celulares, y la fosfolipasa C, que también desencadena múltiples señales se exponen más adelante.

- **Otras clases de receptores.** Desde hace tiempo se sabe que otras categorías de receptores son importantes en el desarrollo embrionario y en ciertos tejidos maduros, y sus funciones en el sistema inmunitario han comenzado a hacerse patentes recientemente. Las proteínas receptoras de la familia **Notch** participan en el desarrollo de una amplia variedad de especies. La asociación de ligandos específicos a receptores de esta familia lleva a una escisión proteolítica del receptor y a la translocación nuclear del dominio citoplásmico escindido (Notch intracelular), que actúa como un componente de un complejo de transcripción. Las proteínas Notch contribuyen a determinar el destino celular durante el desarrollo del linfocito (v. capítulo 8) y también pueden influir en la activación de los linfocitos maduros. Un grupo de ligandos llamado proteínas **Wnt** puede influir en la linfopoyesis. La transmisión de señales a través de receptores de transmembranarios para estas proteínas puede regular la cantidad de catenina β, lo que facilita la transcripción de proteínas que contribuyen al desarrollo de los linfocitos T y B, como se expone en el capítulo 8. Otros muchos receptores y vías transmisoras de señales descubiertas primero en poblaciones celulares no inmunitarias están empezando ahora a analizarse en el contexto de la biología del linfocito. En este capítulo no pretendemos considerar de modo exhaustivo todas estas vías.

## Proteínas modulares transmisoras de señales y adaptadores

***Las moléculas transmisoras de señales están compuestas a menudo por diferentes módulos, cada uno con una función ligadora o catalítica específica.*** El descubrimiento de la fosforilación de la tirosina representó un gran avance en el estudio de las vías celulares de transmisión de señales. Después se descubrió que la secuencia de aminoácidos que rodea a tirosinas fosforiladas específicas contribuye a la interacción de las proteínas que contienen tirosinas fosforiladas con otras moléculas transmisoras de señales. El estudio de tirosina cinasas diferentes a las de los receptores nos ha mostrado que las moléculas transmisoras de señales contienen módulos distintos, o dominios, cada uno de los cuales tiene diferentes funciones. El homólogo celular de la proteína transformadora del virus del sarcoma de Rous, llamado c-Src, es el prototipo de una familia de tirosina cinasas diferentes al receptor muy relevante para el sistema inmunitario que se conocen como **cinasas de la familia Src.** c-Src contiene dominios característicos, como los dominios **homólogos al dominio 2 de Src** (SH2) y **homólogos al dominio 3 de Src** (SH3). También contiene un dominio catalítico tirosina cinasa y un dominio de adición de lípidos N terminal que facilita la adición covalente de una molécula de ácido mirístico a la proteína. El miristato ayuda a dirigir las cinasas de la familia Src a la membrana plasmática. Las estructuras modulares de las tres familias de tirosina cinasas importantes en el sistema inmunitario se muestran en la figura 7-3.

Los dominios SH2 están compuestos de unos 100 aminoácidos plegados en una estructura tridimensional particular y unen péptidos específicos que contienen fosfotirosinas en determinadas proteínas. En las señales producidas por el receptor para el antígeno, las cinasas de la familia Src fosforilan tirosinas presentes en estructuras particulares de las colas citoplásmicas de las proteínas que forman parte del complejo receptor (que se describe más adelante). Estas estructuras fosfotirosina en el complejo receptor para el antígeno sirven como sitios de unión para los dominios SH2 presentes en tirosina cinasas de la familia Syk, como Syk y ZAP-70 (v. fig. 7-3). El reclutamiento de una cinasa de la familia Syk en un recep-

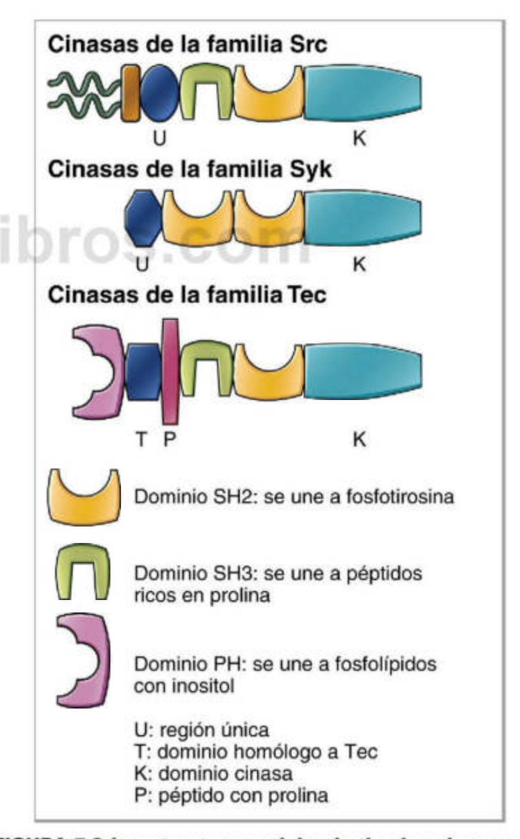



**FIGURA 7-3 La estructura modular de tirosina cinasas que influyen en la activación del linfocito.** Los módulos son los dominios SH2 que se unen a polipéptidos específicos que contienen fosfotirosina, dominios SH3 que reconocen secuencias ricas en prolinasas en los polipéptidos, dominios PH que reconocen PIP3 u otros lípidos derivados del fosfatidilinositol y dominios homólogos a Tec que se encuentran en tirosina cinasas de la familia Tec. Las familias de tirosina cinasas mostradas son las cinasas de la familia Src, que abarcan c-Src, Lyn, Fyn y Lck; las cinasas de la familia Syk, que abarcan Syk y ZAP-70; y las cinasas de la familia Tec, que abarcan Tec, Btk e Itk.

tor para el antígeno por medio de una interacción específica entre el dominio SH2 y la fosfotirosina es un paso clave en la activación del receptor para el antígeno. Los dominios SH3 también tienen unos 100 aminoácidos de longitud y ayudan a mediar las interacciones entre proteínas mediante la unión de secuencias ricas en prolina en ciertas proteínas. Otro tipo de dominio modular, llamado de homología a pleckstrina (PH), puede reconocer fosfolípidos específicos. Los dominios PH de varias moléculas transmisoras de señales, como la tirosina cinasa Btk de la familia TEC, reconocen al trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3), una estructura lipídica en la hoja interna de la membrana plasmática.

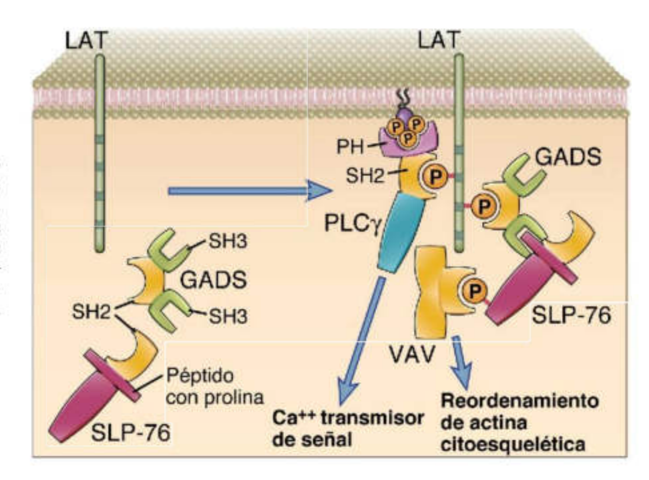
Las **proteínas adaptadoras** actúan como cubos moleculares que ligan físicamente diferentes enzimas y promueven el ensamblaje de complejos de moléculas transmisoras de señales. Los adaptadores pueden ser proteínas de membrana integrales, como LAT (ligador para la activación de los linfocitos T) (fig. 7-4), o proteínas citosólicas, como BLNK (ligador del linfocito B), SLP-76 (proteína ligadora que contiene el dominio SH2 de 76 kDa) y GADS (proteína adaptadora relacionada con Grb-2 en sentido 3′ a Shc). Un adaptador típico puede contener algunos dominios específicos que median las interacciones entre proteínas, como los dominios SH2 y SH3, entre otros (hay muchos más tipos de dominios modulares que no se han mencionado aquí). Los adaptadores suelen tener algunas secuencias ricas en prolina (que pueden unirse a otras proteínas que contienen dominios SH3) y a menudo también contienen tirosinas que pueden fosforilar tirosina cinasas y sirven de dársenas para otras moléculas transmisoras de señales. Los aminoácidos que están cerca de una tirosina que se fosforila determinan qué dominios SH2 específicos pueden unirse a ese sitio. Por ejemplo, una tirosina cinasa situada por encima o iniciadora puede fosforilar una estructura YxxM (donde la Y representa la tirosina, la M representa la metionina y la x se refiere a cualquier aminoácido) en una proteína adaptadora, y esto puede permitir la unión de un dominio SH2 en la lípido cinasa fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-cinasa). Una secuencia rica en prolinas en la misma proteína adaptadora puede unirse a un dominio SH3 específico en una tirosina cinasa distinta situada a continuación. De este modo, la fosforilación de la tirosina del adaptador puede dar lugar a que una tirosina cinasa situada más adelante se coloque junto a la PI3-cinasa, lo que da lugar a la fosforilación y activación de la PI3-cinasa. La transducción de señales puede verse, por tanto, como una especie de fenómeno de red social. Una señal inicial (fosforilación de la tirosina, por ejemplo) da lugar a proteínas que se acercan entre sí en conos designados (adaptadores), lo que activa enzimas específicas que influyen finalmente en la localización nuclear o la actividad de factores de transcripción específicos en sentido 3′, o induce otros acontecimientos celulares, como la polimerización de la actina.

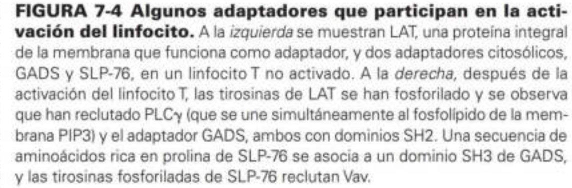


## LA FAMILIA DE RECEPTORES INMUNITARIOS

***Los receptores inmunitarios son una familia única de complejos de receptor que suelen estar compuestos de proteínas integrales de membrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) que participan en el reconocimiento del ligando, asociadas a otras proteínas transmembranarias transmisoras de señales que tienen estructuras tirosínicas especiales en sus colas citoplásmicas.*** Aunque los componentes transmisores de señales suelen ser proteínas distintas a las implicadas en el reconocimiento del ligando, en algunos escasos miembros de la familia, el receptor consiste en una sola cadena en la que el dominio extracelular participa en el reconocimiento del ligando y la cola citoplásmica contiene tirosinas que transmiten la señal. Las proteínas transmisoras de señales de la familia de receptores inmunitarios están situadas a menudo cerca de tirosina cinasas de la familia Src diferentes al receptor. Estas últimas poseen, además, anclajes lipídicos N terminales que las fijan a la capa interna de la membrana plasmática.

Las estructuras tirosínicas citoplásmicas situadas en las proteínas transmisoras de señales de la familia de receptores inmunitarios suelen ser de dos tipos diferentes. Las **ITAM (estructuras tirosínicas de activación del receptor inmunitario,** del inglés *immunoreceptor tyrosine-based activating motifs*) se encuentran en los receptores implicados en la activación celular y tienen la secuencia YxxL/I$(x)_{6-8}$YxxL/I, donde Y representa una tirosina, L representa una leucina, I representa una isoleucina y x se refiere a cualquier aminoácido. Cuando se activan los receptores inmunitarios, las estructuras ITAM pueden fosforilarse en las dos tirosinas presentes en esta estructura por la acción de cinasas de la familia Src. Las ITAM fosforiladas en sus tirosinas reclutan una tirosina cinasa distinta de la familia Syk/ZAP-70, que contiene dominios SH2 en tándem que se unen cada uno a dos estructuras YxxL/I





**FIGURA 7-4 Algunos adaptadores que participan en la activación del linfocito.** A la *izquierda* se muestran LAT, una proteína integral de la membrana que funciona como adaptador, y dos adaptadores citosólicos, GADS y SLP-76, en un linfocito T no activado. A la *derecha*, después de la activación del linfocito T, las tirosinas de LAT se han fosforilado y se observa que han reclutado PLCγ (que se une simultáneamente al fosfolípido de la membrana PIP3) y el adaptador GADS, ambos con dominios SH2. Una secuencia de aminoácidos rica en prolina de SLP-76 se asocia a un dominio SH3 de GADS, y las tirosinas fosforiladas de SLP-76 reclutan Vav.

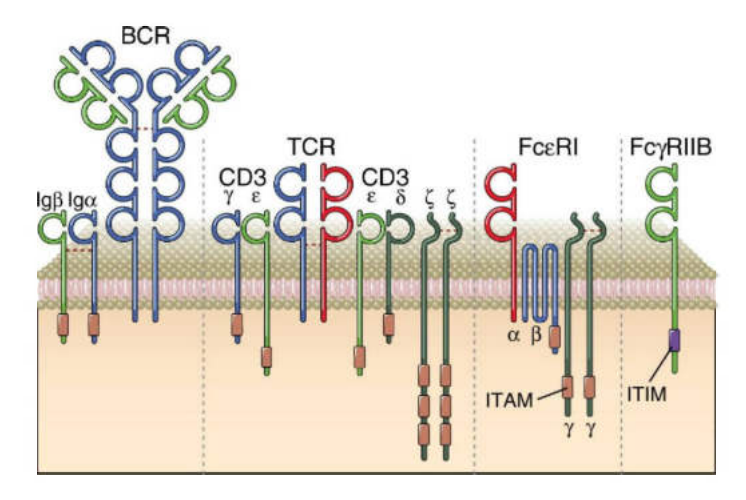



**FIGURA 7-5 Algunos miembros de la familia de receptores inmunitarios.** Se muestran cuatro miembros de la familia de receptores inmunitarios. Los receptores inmunitarios que activan células inmunitarias suelen tener cadenas de polipéptidos separadas para el reconocimiento y cadenas de polipéptidos asociadas que contienen ITAM citosólicas. Los ejemplos mostrados aquí son el receptor del linfocito B (BCR), el receptor del linfocito T (TCR) y el receptor de afinidad alta para la IgE (FcεRI). Los receptores inhibidores del sistema inmunitario suelen tener estructuras ITIM en la porción citosólica de la misma cadena que usa su dominio extracelular para reconocer al ligando. El receptor inhibidor mostrado, FcγRIIB, se encuentra en los linfocitos B y en las células mielocíticas.

fosforiladas de la ITAM. La unión de la cinasa Syk (o ZAP-70) a una ITAM provoca un cambio conformacional que activa la cinasa, lo que conduce a la producción de señales adicionales que dirigen la activación de la célula inmunitaria. Algunos receptores inmunitarios inhiben las respuestas celulares, y las cadenas transmisoras de señales en estos receptores pueden contener una estructura tirosínica ligeramente diferente que se llama **ITIM** (**estructura tirosínica inhibidora del receptor inmunitario,** del inglés *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*), que tiene la secuencia de consenso V/L/IxYxxL, donde V se refiere a la valina. Las ITIM fosforiladas reclutan tirosina fosfatasas o inositol fosfatasas, enzimas que eliminan el fosfato de las estructuras fosfotirosínicas o de ciertos fosfatos lipídicos y así contrarrestan la activación de receptores inmunitarios que contienen ITAM.

***Los miembros de la familia de receptores inmunitarios abarcan receptores para el antígeno situados en los linfocitos B y T, el receptor Fc específico para la IgE de los mastocitos y los receptores Fc específicos para la IgG activadores e inhibidores de las células inmunitarias nativas y de los linfocitos B*** (fig. 7-5). Estos receptores inmunitarios forman complejos con las proteínas que contienen ITAM que participan en la transducción de la señal, como la cadena ζ y las proteínas CD3 del complejo receptor del linfocito T (TCR), las proteínas Igα e Igβ asociadas a moléculas de Ig de membrana (los receptores para el antígeno) de los linfocitos B y componentes de varios receptores para el Fc y del receptor activador para el NKG2D de los linfocitos citolíticos naturales (NK) (v. capítulo 4). Los receptores inhibidores son el CD22, el FcγRIIB y varios receptores inhibidores del linfocito NK, que contienen ITIM en sus dominios citoplasmáticos e en proteínas asociadas.

## Características generales de las señales generadas por el receptor para el antígeno

***Las señales en sentido 3′ producidas por los receptores de los linfocitos T y B para el antígeno se caracterizan por una secuencia parecida de acontecimientos,*** que consisten en los siguientes.

- La unión del receptor a su ligando suele implicar el agrupamiento de receptores por ligandos multivalentes, lo que da lugar a la activación de una cinasa asociada de la familia Src. La unión del ligando a su receptor también puede desplegar la cola citoplásmica de una cadena polipeptídica que forma parte del receptor. El despliegue (o cambio de estructura tridimensional) puede permitir la disposición de tirosinas antes ocultas de una ITAM citosólica para su fosforilación por una cinasa de la familia Src.
- La cinasa de la familia Src activada fosforila las tirosinas disponibles en las ITAM de las proteínas transmisoras de señales que forman parte del complejo receptor.
- Las dos tirosinas fosforiladas de una sola ITAM son reconocidas por una tirosina cinasa de la familia Syk que tiene dominios SH2 en tándem que se unen a una ITAM fosfotirosínica.
- El reclutamiento de la cinasa de la familia Syk en la ITAM fosforilada da lugar a la activación de esta tirosina cinasa y a la posterior fosforilación de tirosinas de proteínas adaptadoras y enzimas que activan diferentes vías de transmisión de señales situadas en sentido 3′ del receptor inmunitario.

Esta secuencia de acontecimientos se describe con más detalle en el contexto de las señales de los receptores de los linfocitos T y B más adelante en este capítulo.

***Las alteraciones en la fuerza de las señales emitidas por el TCR y el receptor del linfocito B (BCR) influyen en las respuestas de los linfocitos durante su desarrollo y activación.*** En otras palabras, la presencia de diferentes moléculas transmisoras de señales activadas inducida por receptores unidos a su antígeno las interpretan los linfocitos de forma diferente. Por ejemplo, durante la maduración de los linfocitos T en el timo, son necesarias señales débiles del receptor para el antígeno para que se produzca una selección positiva, el proceso que conserva células útiles mediante el emparejamiento de los correceptores con las moléculas adecuadas del MHC, y graduaciones en la fuerza de la señal pueden determinar una selección positiva de los linfocitos T en desarrollo en la línea CD4 o CD8 (v. capítulo 8). Por el contrario, las señales fuertes del receptor para el antígeno durante la maduración pueden contribuir a la muerte del linfocito por apoptosis. La fuerza de las señales del TCR y del BCR también puede influir de forma diferente en el tipo de respuesta inmunitaria que genera un antígeno dado.

***La señal del receptor para el antígeno está muy bien ajustada y modulada por tres mecanismos que son exclusivos de esta clase de receptores.***

- *Uso progresivo de ITAM.* Una de las formas por la que los receptores para el antígeno pueden generar diferentes intensidades de señal es la fosforilación de un número diferente de tirosinas de ITAM tras la unión del receptor a su ligando. El complejo TCR tiene seis cadenas productoras de señales y 10 ITAM, y un número creciente de ITAM puede fosforilarse con más fuerza o prolongar la unión del antígeno al TCR. El número de ITAM fosforiladas puede proporcionar, por tanto, una interpretación citosólica de la afinidad del antígeno que se une al TCR, y la afinidad por el antígeno puede así influir en la naturaleza de la respuesta celular a diferentes estadios de diferenciación y activación. El BCR solo tiene dos ITAM, pero, debido a que este número aumenta cuando antígenos multivalentes entrecruzan varias proteínas receptoras, el grado de entrecruzamiento provocado por los antígenos puede determinar el número de ITAM que podrían usarse y generar así diferentes respuestas a antígenos con diferente afinidad y valencia.
- *Mayor activación celular por los correceptores.* Un **correceptor** es una proteína transmembranaria transmisora de señales en un linfocito que puede facilitar la activación del receptor para el antígeno mediante su unión simultánea al mismo complejo antigénico que es reconocido por el receptor para el antígeno. El correceptor se coloca con sus enzimas productoras de señales unidas a su cola citoplásmica y puede así facilitar la fosforilación de las ITAM y la activación del receptor para el antígeno cuando el antígeno lo atrae a la vecindad del receptor para el antígeno. Los correceptores situados en los linfocitos T son proteínas CD4 y CD8 que delimitan dos subgrupos con funciones distintas. El receptor del complemento del tipo 2 (CR2/CD21) es el correceptor de los linfocitos B (v. capítulo 12).
- *Modulación de las señales por receptores inhibidores.* Los **receptores inhibidores** clave en los linfocitos T son CTLA-4 y PD-1, mientras que las señales inhibidoras importantes en los linfocitos B las producen receptores como CD22 y FcγRIIB, entre otros. Las funciones de estos inhibidores se mencionan al final de este capítulo.

Además, las señales del receptor para el antígeno pueden, en algunas circunstancias, cooperar con las señales de proteínas, a los que se conoce como **receptores coestimuladores,** que añaden aún otro grado de control al proceso de activación del linfocito. Los receptores coestimuladores proporcionan *segundas señales* para los linfocitos (el reconocimiento del antígeno proporciona la primera señal) y aseguran que las respuestas inmunitarias las desencadenen de un modo óptimo microorganismos patógenos y sustancias que simulan microbios, que son los agentes que inducen o activan los coestimuladores (v. figs. 4-18 y 9-3). Al contrario que los correceptores, los receptores coestimuladores no reconocen componentes de los mismos ligandos que los receptores para el antígeno; las señales en sentido 3' producidas por los receptores coestimuladores se integran con las señales enviadas por el receptor para el antígeno, y estas señales cooperan para activar completamente los linfocitos. El coestimulador prototípico de receptor es el CD28 en los linfocitos T, que activan las moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2(CD86), los ligandos inducidos en la célula presentadora de antígenos (APC) como resultado de su exposición a los microbios (v. capítulo 9).



## COMPLEJO RECEPTOR DEL LINFOCITO T Y SEÑALES EN EL LINFOCITO T

El TCR se descubrió a principios de los años ochenta, alrededor del momento en que se definía la estructura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) asociadas a los péptidos, los ligandos para los linfocitos T (v. capítulo 6). Años después se caracterizaron el receptor para el antígeno del linfocito B y los genes de Ig. Los métodos usados para buscar las proteínas del TCR y los genes que las codifican se apoyaron en la suposición de que serían similares a las proteínas y los genes de las Ig. Ahora sabemos que los TCR son análogos a los anticuerpos, pero que hay importantes diferencias entre estos dos tipos de receptores para el antígeno (tabla 7-1).

### La estructura del receptor del linfocito T para el antígeno

***El receptor para el antígeno de los linfocitos T CD4⁺ cooperadores y de los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺ restringidos por el MHC es un heterodímero que consta de dos cadenas polipeptídicas transmembranarias, designado TCR α y β, unidas entre sí de forma covalente por un enlace disulfuro entre cisteínas extracelulares*** (fig. 7-6). Estos linfocitos T se llaman linfocitos T αβ. Un tipo menos frecuente de TCR está compuesto por las cadenas γ y δ del TCR, y las células en las que se expresa se llaman células γδ. Cada cadena α y β del TCR consta de un dominio variable (V) N terminal similar a una Ig, un dominio constante (C) similar a la Ig, una región transmembranaria hidrófoba y una región citoplásmica corta. De este modo, la porción extracelular del heterodímero αβ del TCR tiene una estructura similar al fragmento de unión al antígeno (Fab) de una molécula de Ig, que se compone de las regiones V y C de una cadena ligera y de la región V y una C de una cadena pesada (v. capítulo 5).

Las regiones V de las cadenas α y β del TCR contienen secuencias cortas de aminoácidos donde se concentra la variabilidad entre diferentes TCR, y estas forman las regiones



**TABLA 7-1 Propiedades de los receptores para el antígeno del linfocito: receptor del linfocito T e inmunoglobulinas**

| | Receptor del linfocito T (TCR) | Inmunoglobulina (Ig) |
|---|---|---|
| Componentes | Cadenas α y β | Cadenas ligeras y pesadas |
| Número de dominios de Ig | Un dominio V y un dominio C en cada cadena | Cadena pesada: un dominio V, tres o cuatro dominios C<br>Cadena ligera: un dominio V y un dominio C |
| Número de CDR implicados en la unión al antígeno | Seis (tres en cada cadena) | Seis (tres en cada cadena) |
| Moléculas transmisoras de señales asociadas | CD3 y ζ | Igα e Igβ |
| Afinidad por el antígeno ($K_d$) | $10^{-5}$-$10^{-7}$ M | $10^{-7}$-$10^{-11}$ M (Ig secretada) |
| **Cambios después de la activación** | | |
| Producción de la forma secretada | No | Sí |
| Cambio de isotipo | No | Sí |
| Mutaciones somáticas | No | Sí |

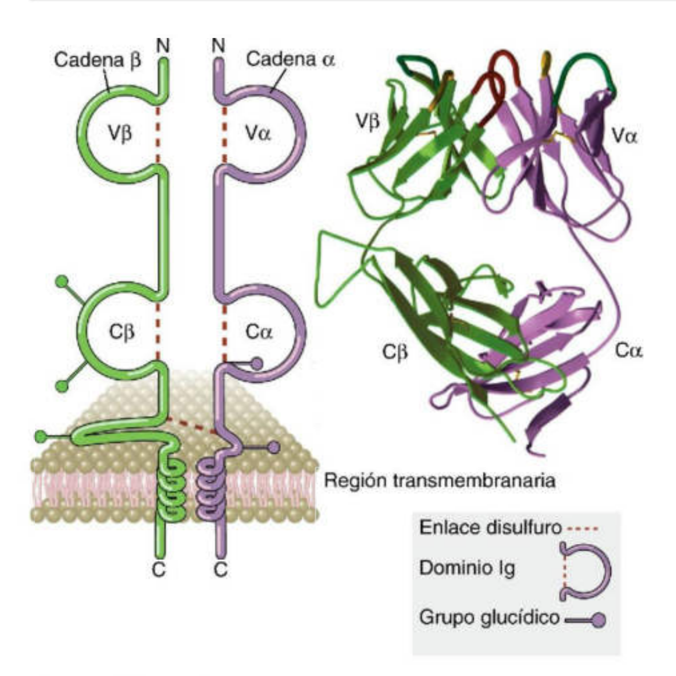



**FIGURA 7-6 Estructura del receptor del linfocito T.** El diagrama esquemático del TCR αβ *(izquierda)* muestra los dominios de un TCR específico típicos de un complejo péptido-MHC. La porción que se une al antígeno del TCR la forman los dominios $V_\beta$ y $V_\alpha$. El diagrama de cintas *(derecha)* muestra la estructura de la porción extracelular de un TCR revelado por cristalografía de rayos X. Las asas con los segmentos hipervariables que forman la zona de unión al péptido-MHC están en la parte de arriba. *(Tomado de Bjorkman PJ: MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions,* Cell *89:167–170, 1997. Copyright © Cell Press.)*

hipervariables o determinantes de la complementariedad (CDR, del inglés *complementarity-determining regions*). Tres CDR en la cadena α y tres regiones similares en la cadena β forman juntas la parte del TCR que reconoce específicamente los complejos péptido-MHC (fig. 7-7). El dominio V de la cadena β contiene una cuarta región hipervariable que no parece participar en el reconocimiento del antígeno, pero que es la zona de unión de productos microbianos llamados superantígenos (v. capítulo 15). Cada cadena del TCR, como las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, la codifican múltiples segmentos génicos que se unen durante la maduración de los linfocitos T (v. capítulo 8).



Las regiones C de las cadenas α y β continúan en regiones bisagra cortas, que contienen cisteínas que contribuyen a la unión mediante un enlace disulfuro de las dos cadenas. A la bisagra le siguen porciones transmembranarias hidrófobas, que tienen la característica inusual de la presencia de aminoácidos con carga positiva, incluidas una lisina (en la cadena α), o una lisina y una arginina (en la cadena β). Estos aminoácidos interactúan con aminoácidos con carga

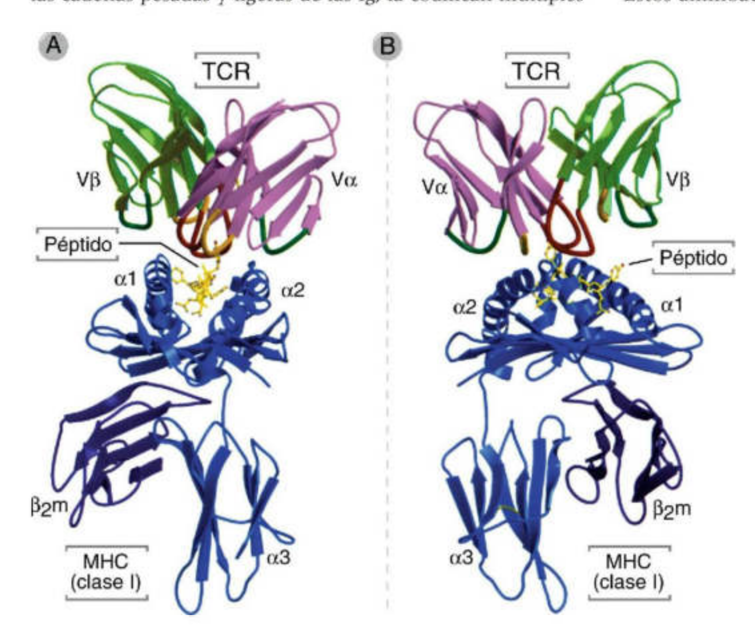



**FIGURA 7-7 Unión de un TCR a un complejo péptido-MHC.** Se muestran los dominios V de un TCR interactuando con una molécula de la clase I del MHC humana, HLA-A2, que presenta un péptido vírico (en amarillo). **A** es una visión frontal y **B** es una visión lateral de la estructura cristalográfica por rayos X del complejo trimolecular MHC-péptido-TCR. *(Tomado de Bjorkman PJ: MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions,* Cell *89:167–170, 1997. Copyright © Cell Press.)*

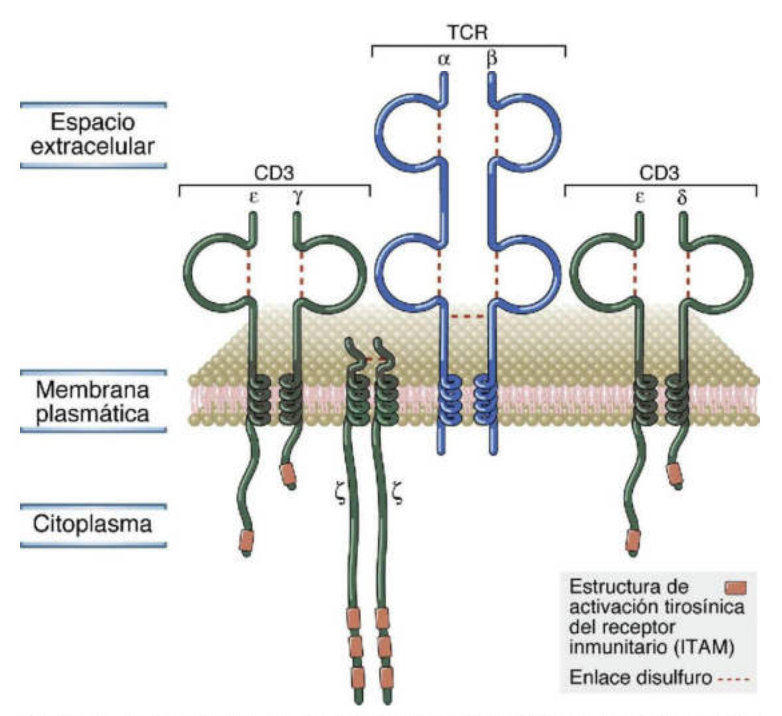



**FIGURA 7-8 Componentes del complejo TCR.** El complejo TCR de los linfocitos T restringidos por el MHC consta del TCR αβ unido de forma no covalente a las proteínas CD3 y ζ. La asociación de estas proteínas entre sí está mediada por aminoácidos con carga en las regiones transmembranarias *(no mostrado)*.



negativa presentes en las porciones transmembranarias de otros polipéptidos (los del complejo CD3 y ζ) que forman parte del complejo TCR. Las cadenas α y β del TCR tienen colas citoplásmicas carboxilo terminales de 5 a 12 aminoácidos de longitud. Como la Ig de membrana de los linfocitos B (v. más adelante), estas regiones citoplásmicas son demasiado pequeñas para transmitir señales y moléculas asociadas al TCR físicamente sirven para transmitir señales de este complejo receptor para el antígeno.

***Las proteínas CD3 y ζ se asocian de forma no covalente al heterodímero αβ del TCR para formar el complejo TCR y, cuando el TCR reconoce al antígeno, estas proteínas asociadas transducen las señales que llevan a la activación del linfocito T.*** Los componentes del complejo TCR se ilustran en las figuras 7-8 y 7-9. Las proteínas CD3 y la cadena ζ son idénticas en todos los linfocitos T independientemente de su especificidad, lo que es compatible con su función transmisora de señales y no de reconocimiento del antígeno. Las proteínas CD3 son necesarias para la expresión en la superficie del linfocito T del complejo receptor completo.

Las proteínas CD3 γ, δ y ε son homólogas entre sí. Las regiones extracelulares N terminales de las cadenas γ, δ y ε de CD3 contienen cada una un dominio similar a la Ig y, por tanto, estas tres proteínas son miembros de la superfamilia de las Ig. Los segmentos transmembranarios de las tres cadenas CD3 contienen un ácido aspártico con carga negativa que se une a aminoácidos con carga positiva en los dominios transmembranarios de las cadenas α y β del TCR. Cada complejo TCR contiene un heterodímero αβ del TCR asociado a un heterodímero γε del CD3, un heterodímero δε del CD3 y un homodímero ζ unido por enlaces disulfuro.

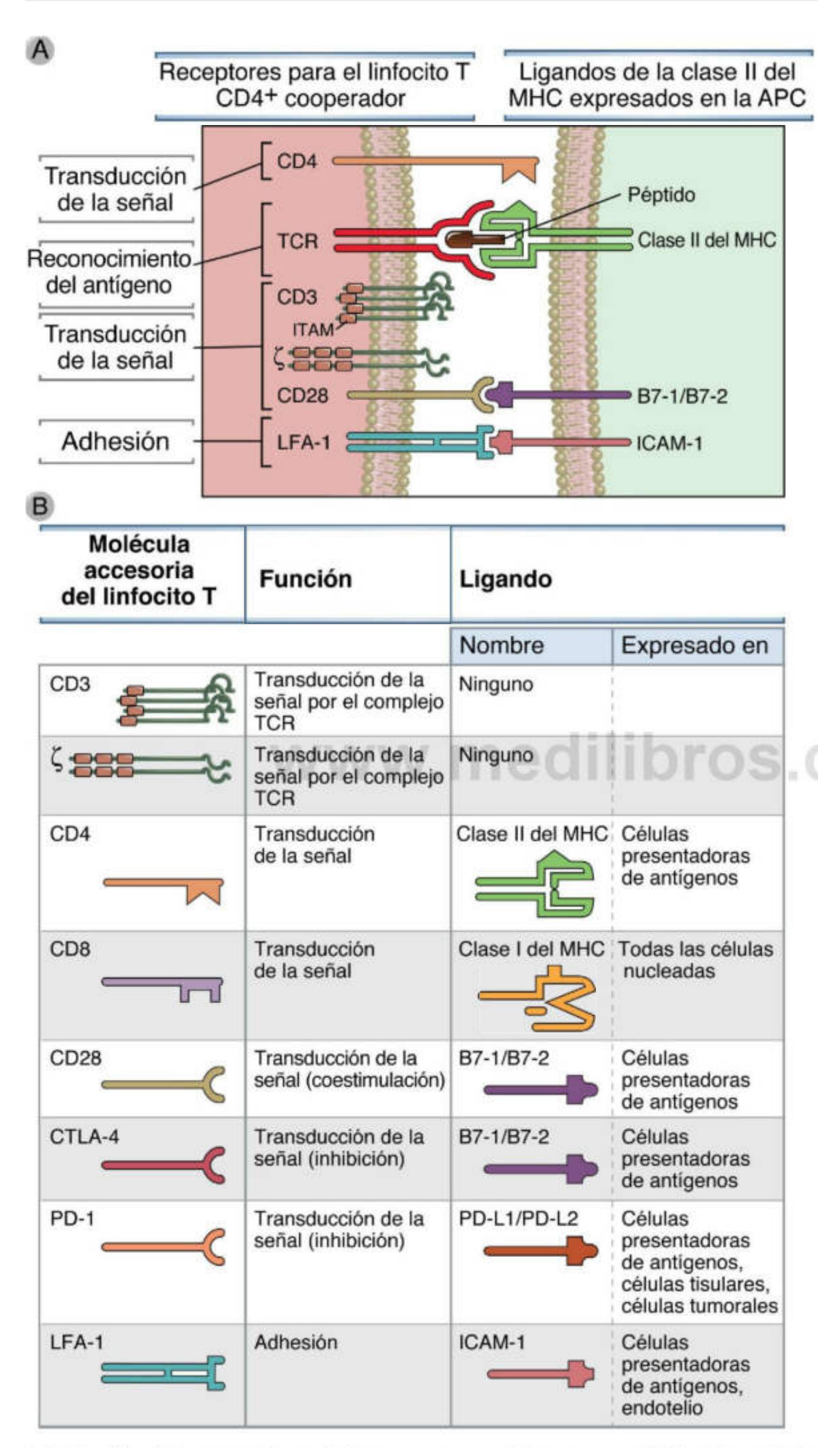
Los dominios citoplásmicos de las proteínas CD3 γ, δ y ε tienen de 44 a 81 aminoácidos de longitud y cada uno de estos dominios contiene una ITAM. La cadena ζ tiene una región extracelular corta de nueve aminoácidos, una región transmembranaria con un ácido aspártico con carga negativa (como las cadenas del CD3) y una región citoplásmica larga (113 aminoácidos) que contiene tres ITAM. Normalmente se expresa como un homodímero. La cadena ζ también se asocia a receptores transmisores de señales situados en linfocitos diferentes a los linfocitos T, como el receptor para el Fcγ (FcγRIII) de los linfocitos NK.



## Inicio de la señal por el receptor del linfocito T

***La unión del TCR a ligandos MHC-péptido agrupa los correceptores junto con el receptor para el antígeno y fosforila las tirosinas de las ITAM.*** La fosforilación de las tirosinas de las ITAM inicia la transducción de señales y la activación de tirosina cinasas situadas en sentido 3′, que, a su vez, fosforilan tirosinas en otras proteínas adaptadoras. Los pasos posteriores en la transducción de señales los genera el reclutamiento específico de enzimas clave que inician diferentes vías de transmisión de señales en sentido 3′.

Se cree que el TCR, como otros receptores inmunitarios, se activa cuando se reúnen múltiples moléculas receptoras al unirse a epítopos antigénicos adyacentes. Sin embargo, el entrecruzamiento del TCR presenta un problema, porque




| Molécula accesoria del linfocito T | Función | Ligando: Nombre | Ligando: Expresado en |
|---|---|---|---|
| CD3 | Transducción de la señal por el complejo TCR | Ninguno | |
| ζ | Transducción de la señal por el complejo TCR | Ninguno | |
| CD4 | Transducción de la señal | Clase II del MHC | Células presentadoras de antígenos |
| CD8 | Transducción de la señal | Clase I del MHC | Todas las células nucleadas |
| CD28 | Transducción de la señal (coestimulación) | B7-1/B7-2 | Células presentadoras de antígenos |
| CTLA-4 | Transducción de la señal (inhibición) | B7-1/B7-2 | Células presentadoras de antígenos |
| PD-1 | Transducción de la señal (inhibición) | PD-L1/PD-L2 | Células presentadoras de antígenos, células tisulares, células tumorales |
| LFA-1 | Adhesión | ICAM-1 | Células presentadoras de antígenos, endotelio |



**FIGURA 7-9 Parejas de ligando-receptor implicadas en la activación del linfocito T. A.** Se muestran las principales moléculas de superficie de los linfocitos T CD4+ implicadas en la activación de estas células (los receptores) y las moléculas en la APC (los ligandos) reconocidas por receptores. Los linfocitos T CD8+ usan la mayoría de las mismas moléculas, excepto que el TCR reconoce complejos péptido-clase I del MHC y que el correceptor es CD8, que reconoce la clase I del MHC. Las estructuras tirosínicas de activación de los receptores inmunitarios (ITAM) son las regiones de proteínas transmisoras de señales cuyas tirosinas se fosforilan y convierten en lugares de acoplamiento para otras moléculas transmisoras de señales. El CD3 está compuesto de tres cadenas polipeptídicas, llamadas γ, δ y ε, dispuestas en dos parejas (γε y δε), como se muestra en la figura 7-8; mostramos el CD3 como tres cadenas de proteínas. **B.** Se resumen las propiedades importantes de las principales moléculas «accesorias» de los linfocitos T, llamadas así porque participan en las respuestas frente a los antígenos, pero no son los receptores para el antígeno. El CTLA-4 (CD152) es un receptor para moléculas B7 que envía señales inhibidoras; su función en la terminación de las respuestas de los linfocitos T se describe en el capítulo 9. *APC,* célula presentadora de antígenos; *ICAM-1,* molécula de adhesión intercelular 1; *LFA-1,* antígeno asociado a la función del leucocito 1; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *TCR,* receptor del linfocito T.

la inducción del agrupamiento del receptor requeriría una densidad alta de complejos MHC-péptido idénticos en la APC, y las APC expresan generalmente muy pocas moléculas de MHC que contienen el mismo péptido que pueda reconocer un TCR dado, quizás tan solo 100 por célula (v. capítulo 6). ¿Cómo, entonces, inicia la señal el TCR? El reconocimiento de complejos MHC-péptido puede inducir un cambio tridimensional en el TCR, lo que deja disponibles las tirosinas de

las ITAM asociadas a las cadenas CD3 o ζ para que las cinasas de la familia Src las fosforilen. Los correceptores CD4 y CD8 (descritos a continuación) facilitan mucho el proceso de activación al llevar Lck (que está asociado débilmente a la cola de proteínas del correceptor) a las ITAM del CD3 y de ζ. Aún no se ha determinado de forma concluyente el mecanismo real de inicio de la señal. Finalmente, se forma una interfaz estable entre el linfocito T y la APC, a la que se conoce como sinapsis inmunitaria (que se expone más adelante).

## La función de los correceptores CD4 y CD8 en la activación del linfocito T

***El CD4 y el CD8 son correceptores del linfocito T que se unen a regiones no polimórficas de las moléculas del MHC y facilitan la producción de señales por el complejo TCR durante la activación del linfocito T*** (v. fig. 7-9). Estas proteínas se llaman *correceptores* porque se unen a moléculas del MHC y, por ello, reconocen una parte del mismo ligando (complejos péptido-MHC) que interactúa con el TCR. Los linfocitos T αβ maduros expresan CD4 o CD8, pero no ambos. El CD8 y el CD4 interactúan con moléculas de las clases I y II del MHC, respectivamente, y son responsables de la restricción por las clases I o II del MHC de estos subgrupos de linfocitos T (v. fig. 7-9 y capítulo 6).

El CD4 y el CD8 son glucoproteínas transmembranarias que pertenecen a la superfamilia de Ig (fig. 7-10). El CD4 se expresa como un monómero en la superficie de los linfocitos T periféricos y de los timocitos, y también está presente en concentraciones bajas en los fagocitos mononucleares y en algunas células dendríticas. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) usa el CD4 como receptor para entrar en los linfocitos T y en otras células inmunitarias que expresan la molécula. El CD4 tiene cuatro dominios extracelulares del tipo Ig, una región transmembranaria hidrófoba y una cola citoplásmica muy básica de 38 aminoácidos de longitud. Los dos dominios de tipo Ig *N* terminales de la proteína CD4 se unen a los dominios α2 y β2 de la molécula de la clase II del MHC.

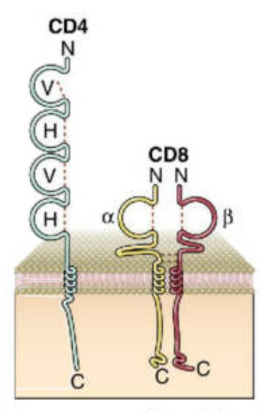



**FIGURA 7-10 Imagen esquemática de la estructura de los correceptores CD4 y CD8.** La proteína CD4 es un monómero integral de la membrana que consiste en cuatro dominios extracelulares de Ig, un dominio transmembranario y una cola citoplásmica. La proteína CD8 es un heterodímero αβ unido por enlaces disulfuro integral de la membrana o un homodímero αα unido por enlaces disulfuro *(no mostrado)*. Cada cadena tiene un solo dominio extracelular de Ig. Las porciones citoplásmicas de CD4 y CD8 pueden asociarse a Lck *(no mostrado)*.

La mayoría de las moléculas CD8 existen en forma de heterodímeros de dos cadenas relacionadas llamadas CD8α y CD8β unidas por enlace disulfuro (v. fig. 7-10). Las cadenas α y β tienen un solo dominio extracelular de Ig, una región hidrófoba transmembranaria y una cola citoplásmica muy básica de unos 25 aminoácidos de longitud. El dominio Ig del CD8 se une sobre todo al dominio α3 no polimórfico de moléculas de la clase I del MHC, y también interacciona con partes del dominio α2 y con la microglobulina $\beta_2$. Algunos linfocitos T memoria y activados expresan homodímeros αα del CD8, y esta forma diferente puede tener funciones inhibidoras en lugar de activadoras, probablemente porque se excluye de los microdominios transmisores de señales llamados balsas lipídicas. Estos homodímeros también están presentes en un subgrupo de células dendríticas murinas (v. capítulo 6).

***Las colas citoplásmicas de CD4 y CD8 se unen a la cinasa Lck de la familia Src.*** La capacidad de los dominios extracelulares de estos correceptores para unirse a moléculas del MHC ayuda a estas proteínas a acercarse al TCR que contacta con el mismo complejo MHC-péptido en la APC. Como resultado de ello, en la cara citosólica de la membrana, Lck se coloca muy cerca de la ITAM de las proteínas CD3 y ζ y fosforila los aminoácidos de tirosina de la ITAM, lo que facilita el posterior reclutamiento y activación de la tirosina cinasa ZAP-70.

## Activación de tirosina cinasas y una lípido cinasa durante la activación del linfocito T

***La fosforilación de proteínas y lípidos desempeña una función central en la transducción de señales del complejo TCR y de los correceptores.*** Incluso antes de la activación del TCR hay cierta fosforilación basal de tirosinas de ITAM y cierto reclutamiento de ZAP-70, lo que se describe más adelante, en estas ITAM fosforiladas. Al cabo de segundos de la unión del TCR a su antígeno, Lck se acerca a las tirosinas que están dentro de las ITAM de las cadenas CD3 y ζ, que de este modo se fosforilan de forma más extensa (fig. 7-11). Además de Lck asociada al correceptor, otra cinasa de la familia Src que se encuentra asociada físicamente al complejo TCR es Fyn asociada a CD3, y puede contribuir a la fosforilación basal de tirosinas de la ITAM. Los ratones con genes inactivados de Lck muestran algunos defectos en la generación de señales desde el TCR y en el desarrollo del linfocito T, y los ratones con doble inactivación génica Lck y Fyn tienen defectos más graves.

Las ITAM con las tirosinas fosforiladas en la cadena ζ son «lugares de acoplamiento» para la tirosina cinasa de la familia Syk llamada **ZAP-70** (proteína de 70 kDa asociada a ζ). La ZAP-70 contiene dos dominios SH2 que pueden unirse a las fosfotirosinas de ITAM. Como ya se ha explicado, cada ITAM tiene dos tirosinas y ambas deben estar fosforiladas para proporcionar un lugar de acoplamiento para una molécula de ZAP-70. La ZAP-70 unida se convierte en un sustrato para Lck adyacente tras el reconocimiento por parte del TCR del antígeno, y Lck fosforila tirosinas específicas de ZAP-70. Como resultado de ello, la ZAP-70 adquiere su propia actividad tirosina cinasa y es capaz, entonces, de fosforilar otras moléculas citoplásmicas transmisoras de señales. Puede ser necesario un umbral crítico de actividad de ZAP-70 antes de que se produzcan los acontecimientos transmisores de señales en sentido 3', y este umbral se consigue reclutando múltiples moléculas de ZAP-70 en la ITAM fosforilada de las cadenas ζ y de las colas del CD3.

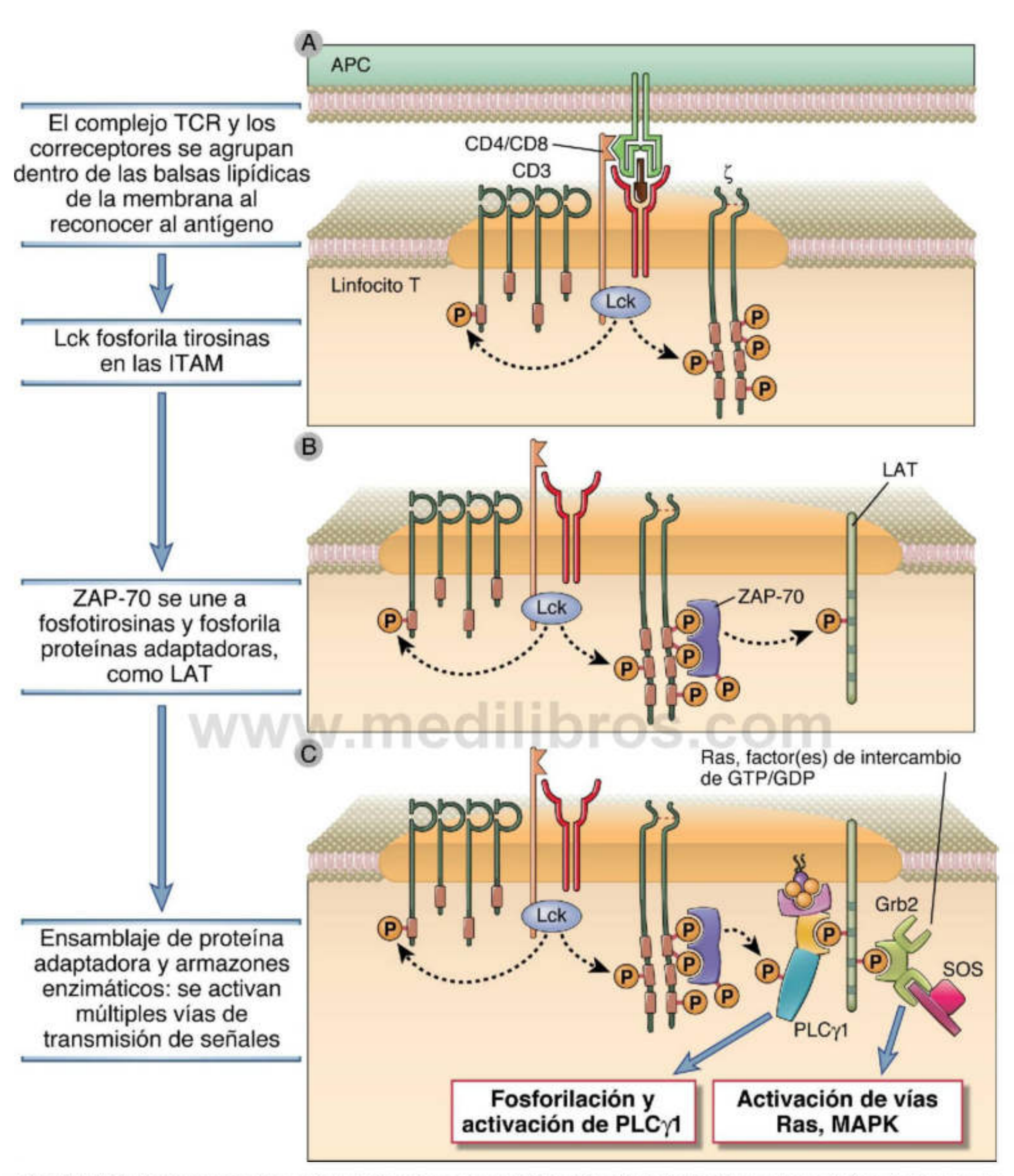




**FIGURA 7-11 Fosforilación temprana de tirosinas en la activación del linfocito T.** En el reconocimiento del antígeno se produce una agrupación de los complejos TCR con los correceptores (CD4, en este caso). La Lck asociada al CD4 se activa y fosforila tirosinas en las ITAM de las cadenas CD3 y ζ **(A).** La ZAP-70 se une a las fosfotirosinas de las cadenas ζ y se fosforila y activa. (La ilustración muestra una molécula ZAP-70 unida a dos fosfotirosinas de una ITAM en la cadena ζ, pero es probable que el inicio de la respuesta de un linfocito T requiera el ensamblaje de múltiples moléculas de ZAP-70 en cada cadena ζ.) La ZAP-70 activa fosforila entonces tirosinas en varias moléculas adaptadoras, como LAT **(B).** Los adaptadores se convierten en lugares de acoplamiento para enzimas celulares como la PLCγ1 y factores de intercambio que activan Ras y otras pequeñas proteínas G situadas en sentido 5' de las cinasas MAP **(C),** y estas enzimas activan varias respuestas celulares.

**FIGURA 7-12 Papel de la PI3-cinasa en las respuestas de los linfocitos T.** El PIP3 de la membrana, generado por la PI3-cinasa (PI3K), activa PDK1, que fosforila y activa la cinasa Akt, que a su vez fosforila dianas situadas en sentido 3′ que participan en la supervivencia celular.

Otra vía de transmisión de señales en los linfocitos T conlleva la activación de la **PI3-cinasa,** que fosforila un lípido inositol específico asociado a la membrana (fig. 7-12). Esta enzima la recluta el complejo TCR y las proteínas adaptadoras asociadas y genera trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) a partir del difosfato de fosfatidilinositol (PIP2) de la capa interna de la membrana plasmática. Ciertas proteínas transmisoras de señales en el citosol tienen dominios PH especializados que muestran afinidad por el PIP3 y, como resultado de ello, las proteínas que contienen el dominio PH pueden unirse a la cara interna de la membrana celular solo cuando se genera PIP3. Ejemplos de proteínas que contienen dominios PH son tirosina cinasas como Itk en los linfocitos T y Btk en los linfocitos B. Otra cinasa dependiente de PIP3 importante es PDK1, que es necesaria para la fosforilación y activación de una importante cinasa situada en sentido 3′ llamada Akt. Akt activada fosforila dianas cruciales y contribuye a la supervivencia de la célula de varias formas, incluyendo la inactivación de miembros proapoptósicos de la familia Bcl-2.

## Reclutamiento y modificación de proteínas adaptadoras

***La ZAP-70 activada fosforila varias proteínas adaptadoras capaces de unirse a moléculas transmisoras de señales*** (v. fig. 7-11). Un acontecimiento clave en la activación del linfocito T es la fosforilación de tirosinas de proteínas adaptadoras como SLP-76 y LAT mediada por ZAP-70. La LAT fosforilada se une directamente a PLCγ1, una enzima clave en la activación del linfocito T (que se expone más adelante), y coordina el reclutamiento de otras proteínas adaptadoras, como SLP-76, GADS y Grb-2, al grupo del TCR y proteínas asociadas al TCR, llamado a veces señalosoma. De este modo, la LAT sirve para unir varios componentes de las vías de transmisión de señales situados en sentido 3′ del TCR cercanos a sus activadores en sentido 5′. Como la función de muchos de estos adaptadores depende de la fosforilación de sus tirosinas por la ZAP-70 activa, solo el reconocimiento del antígeno (el estímulo fisiológico para la activación de ZAP-70) desencadena la transducción de señales que lleva a respuestas funcionales de los linfocitos T.

## Formación de la sinapsis inmunológica

***Cuando el complejo TCR reconoce los péptidos asociados al MHC en una APC, se movilizan rápidamente varias proteínas de superficie y moléculas intracelulares transmisoras de señales hasta la zona de contacto entre el linfocito T y la APC*** (fig. 7-13). Esta región de contacto físico entre el linfocito T y la APC forma una estructura en forma de diana que se llama **sinapsis inmunitaria** o grupo de activación supramolecular (SMAC, del inglés *supramolecular activation cluster*). Las moléculas del linfocito T que se movilizan rápidamente al centro de la sinapsis son el complejo TCR (el TCR, el CD3 y las cadenas ζ), los correceptores CD4 o CD8, receptores para coestimuladores (como CD28), enzimas como PKC-θ y proteínas adaptadoras que se asocian a la cola citoplásmicas de los receptores transmembranarios. En esta región de la sinapsis, llamada c-SMAC (por grupo de activación supramolecular central), la distancia entre la membrana plasmática del linfocito T y la de la APC es de unos 15 nm. Las integrinas permanecen en la periferia de la sinapsis, donde funcionan estabilizando la unión del linfocito T a la APC, y forman la porción periférica del SMAC llamada p-SMAC. En esta parte externa de la sinapsis, las dos membranas están separadas unos 40 nm. Muchas moléculas transmisoras de señales que se encuentran en las sinapsis se localizan inicialmente en regiones de la membrana plasmática que tienen un contenido lipídico diferente del resto de la membrana celular y que se llaman balsas lipídicas o microdominios ricos en glucolípidos. Las señales del TCR y del receptor del coestimulador empiezan en estas balsas, y las señales inician reordenamientos en el citoesqueleto que permiten a las balsas juntarse y formar la sinapsis inmunitaria.

Las sinapsis inmunitarias pueden realizar varias funciones durante y después de la activación del linfocito T.

- La sinapsis forma un contacto estable entre un linfocito T específico frente a un antígeno y una APC que presenta ese antígeno y se convierte en el lugar de ensamblaje de la maquinaria transductora de señales del linfocito T, incluidos el complejo TCR, los correceptores, los receptores para los coestimuladores y los adaptadores. Aunque está claro que la transducción de señales a partir del TCR se inicia antes de la formación de la sinapsis y es necesaria para su formación, la propia sinapsis inmunitaria puede proporcionar una interfaz única para la activación del TCR. La activación del linfocito T exige superar los problemas de la afinidad generalmente baja del TCR por sus ligandos péptido-MHC y de la presencia de pocas moléculas del MHC que muestren cualquier péptido en una APC. La sinapsis representa un lugar en donde pueden producirse uniones repetidas del TCR a este pequeño número de complejos péptido-MHC en la APC, lo que facilita la producción prolongada y eficaz de señales en el linfocito T.
- La sinapsis puede asegurar el reparto específico del contenido del gránulo secretor y de las citocinas desde un linfocito T a una APC o a dianas que se pongan en contacto con el linfocito T. Se ha demostrado que el reparto vectorial de gránulos secretores con perforina y granzimas desde el CTL a las células diana ocurre en la sinapsis (v. capítulo 11). De forma análoga, las interacciones entre el CD40L y el CD40 se facilitan por la acumulación de estas moléculas en la interfaz entre el linfocito T y la APC de la sinapsis inmunitaria. Algunas citocinas también se secretan de forma dirigida en la hendidura sináptica, desde donde se dirigen de forma

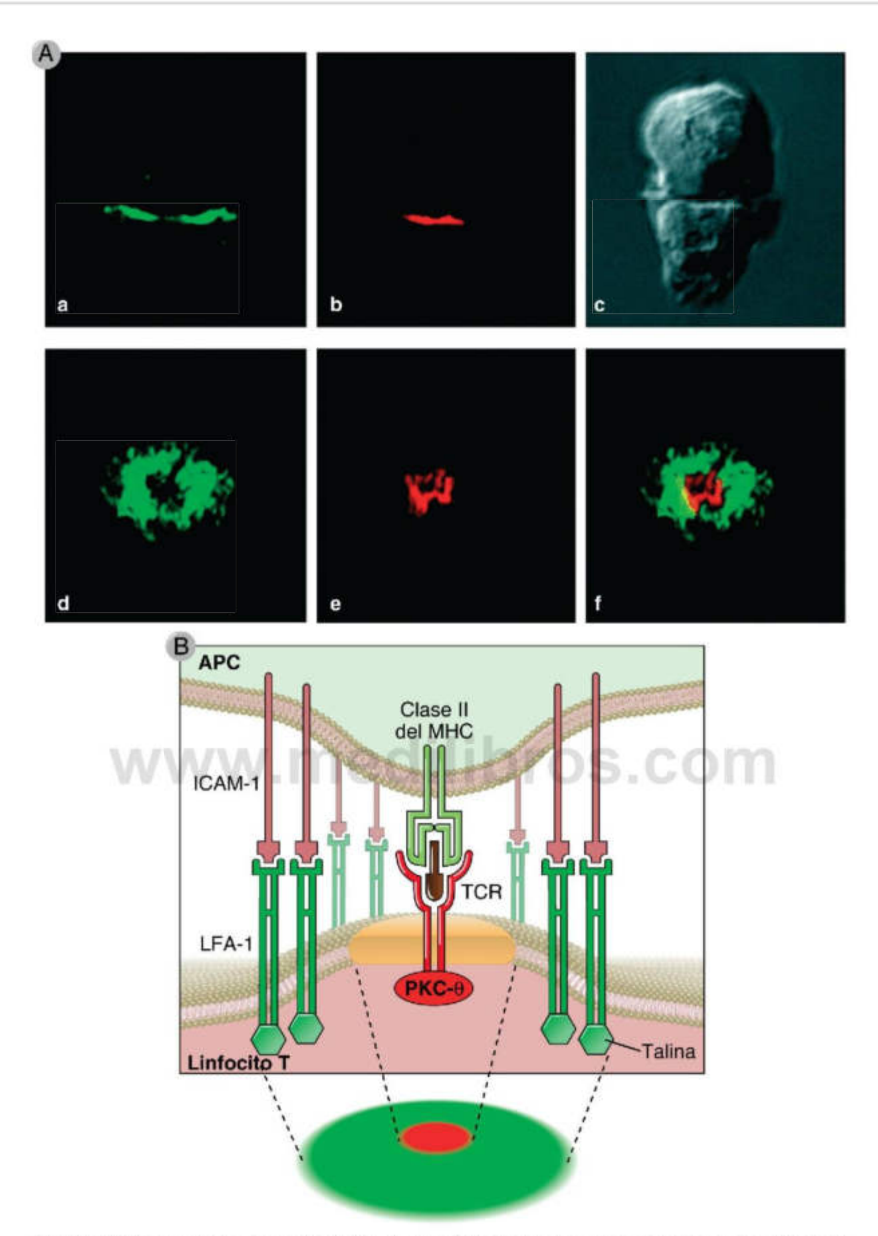




**FIGURA 7-13 La sinapsis inmunitaria. A.** Esta figura muestra dos vistas de la sinapsis inmunitaria en un conjugado de linfocito T-APC (mostrado como una imagen de Nomarski en el grupo **c**). La talina, una proteína que se asocia a la cola citoplásmica de la integrina LFA-1, se reveló con un anticuerpo marcado con un pigmento fluorescente verde, y la PKC-θ, que se asocia al complejo TCR, se visualizó con anticuerpos conjugados con un pigmento fluorescente rojo. En los grupos **a** y **b** se muestra una sección óptica bidimensional del lugar de contacto celular a lo largo del eje *x-y*, que revela la localización central de la PKC-θ y la localización periférica de la talina, ambas en el linfocito T. En los grupos **d-f** se ofrece una imagen tridimensional de toda la región del contacto intercelular a lo largo del eje *x-z*. Observe de nuevo la localización central de la PKC-θ y la acumulación periférica de la talina. **B.** Imagen esquemática de la sinapsis que muestra la talina y el LFA-1 en p-SMAC (verde), y la PKC-θ y el TCR en c-SMAC (rojo). *(**A,** reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd. a partir de Monks CRF, BA Freiburg, H Kupfer, N Sciaky, and A Kupfer. Three dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells.* Nature *395:82–86. Copyright © 1998.)*

preferente a la célula que está mostrando el antígeno al linfocito T.

- La sinapsis también puede ser un lugar importante para el recambio de moléculas transmisoras de señales, sobre todo por monoubicuitinación y transporte a los endosomas tardíos y los lisosomas. Esta degradación de las proteínas transmisoras de señales puede contribuir a la terminación de la activación del linfocito T y se expone más adelante.

## Vías de transmisión de señales de la cinasa MAP en los linfocitos T

***Pequeñas proteínas ligadoras del nucléotido guanina (proteínas G) activadas por el reconocimiento del antígeno estimulan al menos tres proteína cinasas diferentes activadas por el mitógeno (MAP, del inglés* mitogen-activated protein*), que, a su vez, activan distintos factores de transcripción.*** Las proteínas G participan en diversas respuestas de activación en diferentes tipos celulares. Dos miembros importantes de esta familia que se activan en sentido 3′ del TCR son Ras y Rac. Cada una activa diferentes componentes o grupos de factores de transcripción, y juntas median muchas respuestas celulares de los linfocitos T.

- La vía **Ras** se activa en los linfocitos T después de que el TCR se una a su antígeno, lo que lleva a la activación de la cinasa activada por el receptor extracelular (ERK, del inglés *receptor-activated kinase*), un miembro destacado de la familia de cinasas MAP, y finalmente a la activación de factores de transcripción en sentido 3′. Ras está débilmente unido a la membrana plasmática a través de lípidos unidos por enlaces covalentes. En su forma inactiva, la zona ligadora del nucleótido guanina de Ras está ocupada por el difosfato de guanosina (GDP). Cuando el GDP unido es sustituido por trifosfato de guanosina (GTP), Ras sufre un cambio tridimensional y puede entonces reclutar o activar varias enzimas celulares, entre las que la más importante es c-Raf. La activación de Ras por el intercambio de GDP por GTP se observa en respuesta a la unión del ligando a muchos tipos de receptores en muchas poblaciones celulares, incluido el complejo TCR en los linfocitos T. Las proteínas Ras mutadas que están en una forma constitutiva activa (es decir, asumen constantemente la conformación ligadora de GTP) se asocian a la transformación neoplásica de muchos tipos celulares. Las proteínas Ras no mutadas son GTPasas activas que convierten el GTP unido a Ras en GDP, con lo que devuelven el Ras a su estado normal inactivo.

  En el mecanismo de activación de Ras en los linfocitos T participan las proteínas adaptadoras LAT y Grb-2 (fig. 7-14). Cuando ZAP-70 fosforila a LAT en el lugar de agrupamiento de TCR, sirve de dársena para el dominio SH2 de Grb-2. Una vez unida a LAT, Grb-2 recluta el factor intercambiador GTP/GDP de Ras denominado SOS (llamado así porque es un homólogo en los mamíferos de una proteína de *Drosophila* llamada *son of sevenless*) en la membrana plasmática. SOS cataliza el cambio de GDP por GTP en Ras. Esto genera la forma unida al GTP de Ras (escrito Ras·GTP), que



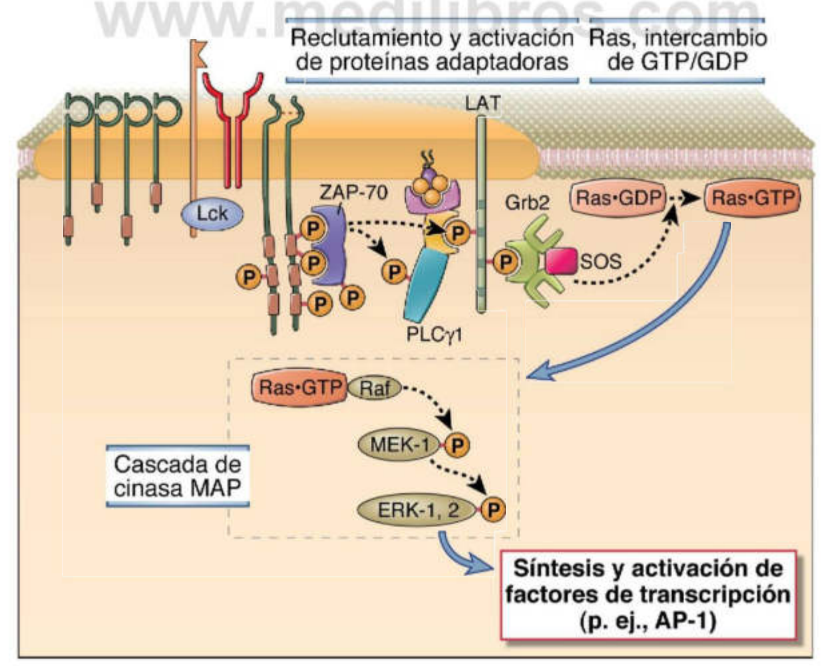



**FIGURA 7-14 La vía de la cinasa Ras-MAP en la activación del linfocito T.** ZAP-70, que se activa por el reconocimiento del antígeno, fosforila proteínas adaptadoras asociadas a la membrana (como LAT), que se unen entonces a otro adaptador, Grb-2, que proporciona un lugar de acoplamiento para el factor intercambiador de GTP/GDP SOS. El SOS convierte Ras·GDP en Ras·GTP. Ras·GTP activa una cascada de enzimas, que culmina en la activación de la cinasa MAP ERK. Una vía paralela que depende de Rac genera otra cinasa MAP activa, JNK *(no mostrado)*.

después activa una cascada de tres cinasas MAP. Ras·GTP activa directamente una cinasa llamada Raf, la primera cinasa de esta cascada. Raf fosforila entonces una cinasa de doble especificidad llamada MEK-1, que a su vez fosforila la tercera cinasa de la cascada, llamada ERK, en treoninas y tirosinas muy próximas. ERK es una cinasa MAP y MEK-1 se llama cinasa de cinasa MAP (una cinasa que activa a una cinasa MAP). La ERK activada pasa al núcleo y fosforila a una proteína llamada Elk, y Elk fosforilada estimula la transcripción de c-Fos, un componente del factor de transcripción la proteína de activación 1 (AP-1).

- En paralelo a la activación de Ras a través del reclutamiento de Grb-2 y SOS, los adaptadores fosforilados por las cinasas asociadas a TCR también reclutan y activan una proteína de intercambio de GTP/GDP llamada **Vav,** que actúa sobre otra pequeña proteína ligadora del nucléotido guanina llamada **Rac** (v. fig. 7-14). El Rac·GTP que se genera inicia una cascada paralela de la cinasa MAP, que da lugar a la activación de una cinasa MAP distinta llamada cinasa de la porción amino terminal de c-Jun (JNK, del inglés *c-Jun N-terminal kinase*). JNK se llama a veces proteína cinasa activada por el estrés (SAP), porque en muchas células la activan diversas formas de estímulos nocivos. La JNK activada fosforila entonces c-Jun, el segundo componente del factor de transcripción de AP-1. Un tercer miembro de la familia de la cinasa MAP, además de ERK y JNK, es p38, y también la activa Rac·GTP, que, a su vez, activa varios factores de transcripción. Rac·GTP también induce la reorganización del citoesqueleto y puede intervenir en el agrupamiento de los complejos TCR, los correceptores y otras moléculas transmisoras de señales en la sinapsis.

Las actividades de ERK y JNK terminan finalmente por la acción de fosfatasas de especificidad dual de tirosina/treonina. Estas fosfatasas las inducen o activan las propias ERK y JNK, lo que proporciona un mecanismo de retroalimentación negativo que termina la activación del linfocito T.

## Vías de transmisión de señales mediadas por el calcio y la PKC en los linfocitos T

***Las señales producidas por el TCR llevan a la activación de la isoforma $\gamma$1 de la enzima fosfolipasa C (PLC$\gamma$1), y los productos de la hidrólisis de los lípidos de la membrana mediada por la PLC$\gamma$1 activan enzimas que inducen factores de transcripción específicos en los linfocitos T*** (fig. 7-15). La PLC$\gamma$1 es una enzima citosólica específica de fosfolípidos con inositol que recluta en la membrana plasmática una LAT fosfotirosínica a los pocos minutos de unirse el ligando al TCR. Aquí, la enzima es fosforilada por la ZAP-70 y otras cinasas, como la cinasa de la familia Tec llamada Itk. La PLC$\gamma$1 fosforilada cataliza la hidrólisis del fosfolípido de la membrana plasmática fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP2), que genera dos productos, el trifosfato de azúcar soluble, 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3), y el diacilglicerol (DAG) unido a la membrana. IP3 y DAG activan entonces dos vías de transmisión de señales situadas en sentido 3' en los linfocitos T.

***El IP3 produce un incremento rápido del calcio libre citosólico a los pocos minutos de la activación del linfocito T.*** El IP3 difunde a través del citosol hasta el retículo endoplásmico, donde se une a su receptor, un canal del calcio activado por el ligando, y estimula la liberación de los depósitos de calcio secuestrados en la membrana. El calcio liberado causa un aumento rápido (durante unos minutos) del calcio libre citosólico, desde un valor de reposo de unos 100 nM a un valor máximo de 600 a 1,000 nM. La pérdida del calcio del retículo endoplásmico la detecta una proteína de la membrana del retículo endoplásmico llamada STIM1, que activa un canal iónico de la membrana plasmática llamado canal **CRAC** (de calcio activado por la liberación de calcio, del inglés *calcium release-activated calcium*). El resultado es la entrada del calcio extracelular que mantiene las concentraciones citosólicas en unos 300 a 400 nM durante más de 1 h. Un componente clave del canal CRCA es una proteína llamada Orai; las mutaciones del gen que codifica esta proteína son la causa de una inmunodeficiencia humana infrecuente. El calcio libre citosólico actúa como una molécula transmisora de señales al unirse a una proteína ubicua reguladora que depende del calcio, llamada calmodulina. Los complejos calcio-calmodulina activan varias enzimas, incluida una proteína fosfatasa de serina/treonina llamada **calcineurina** que es importante en la activación del factor de transcripción, como expondremos más adelante.

***El diacilglicerol (DAG), el segundo producto de la escisión del PIP2, es un lípido unido a la membrana que activa la enzima proteína cinasa C (PKC, del inglés* protein kinase C*).*** Hay varias isoformas de PKC que participan en la generación de factores de transcripción activos, que se exponen más adelante. La combinación del aumento del calcio citosólico libre y el DAG activa ciertas isoformas de PKC asociadas a la membrana al inducir un cambio tridimensional que deja accesible el lugar catalítico de la cinasa a sus sustratos. La PKC fosforila numerosas proteínas situadas en sentido 3'. La isoforma PKC-$\theta$ se localiza en la sinapsis inmunitaria y participa en la activación y translocación nuclear del factor de transcripción factor nuclear $\kappa$B (NF-$\kappa$B). Las vías de activación de NF-$\kappa$B se exponen más adelante en este capítulo.



Hasta ahora hemos descrito varias vías de transducción de señales iniciadas por la unión del ligando al TCR, lo que da lugar a la activación de diferentes tipos de enzimas: la vía de la pequeña proteína G-cinasa MAP lleva a la activación de cinasas como ERK y JNK; una vía dependiente de PLC$\gamma$1-calcio lleva a la activación de la fosfatasa calcineurina; y una vía dependiente de DAG lleva a la activación de la PKC. Cada una de estas vías contribuye a la expresión de genes que codifican las proteínas necesarias para la expansión clonal del linfocito T, su diferenciación y sus funciones efectoras. En el siguiente apartado describiremos los mecanismos por los cuales estas diferentes vías de transmisión de señales estimulan la transcripción de varios genes en los linfocitos T.

## Activación de factores de transcripción que regulan la expresión génica del linfocito T

***Las enzimas generadas por las señales del TCR activan factores de transcripción que se unen a regiones reguladoras de numerosos genes en los linfocitos T y, con ello, aumenta la transcripción de estos genes*** (fig. 7-16). Gran parte de nuestro conocimiento de la regulación de la transcripción de genes en los linfocitos T se basa en análisis de la expresión de los genes de las citocinas. La regulación de la transcripción de la mayoría de los genes de citocinas en los linfocitos T está controlada por la unión de factores de transcripción a secuencias de nucleótidos situadas en las regiones promotora y potenciadora de estos genes. Por ejemplo, el promotor localizado en sentido 5' a los exones que codifican el gen *IL2* contiene un segmento de unos 300 pares de bases en donde se localizan los lugares de unión de diferentes factores de transcripción. Todos estos lugares deben

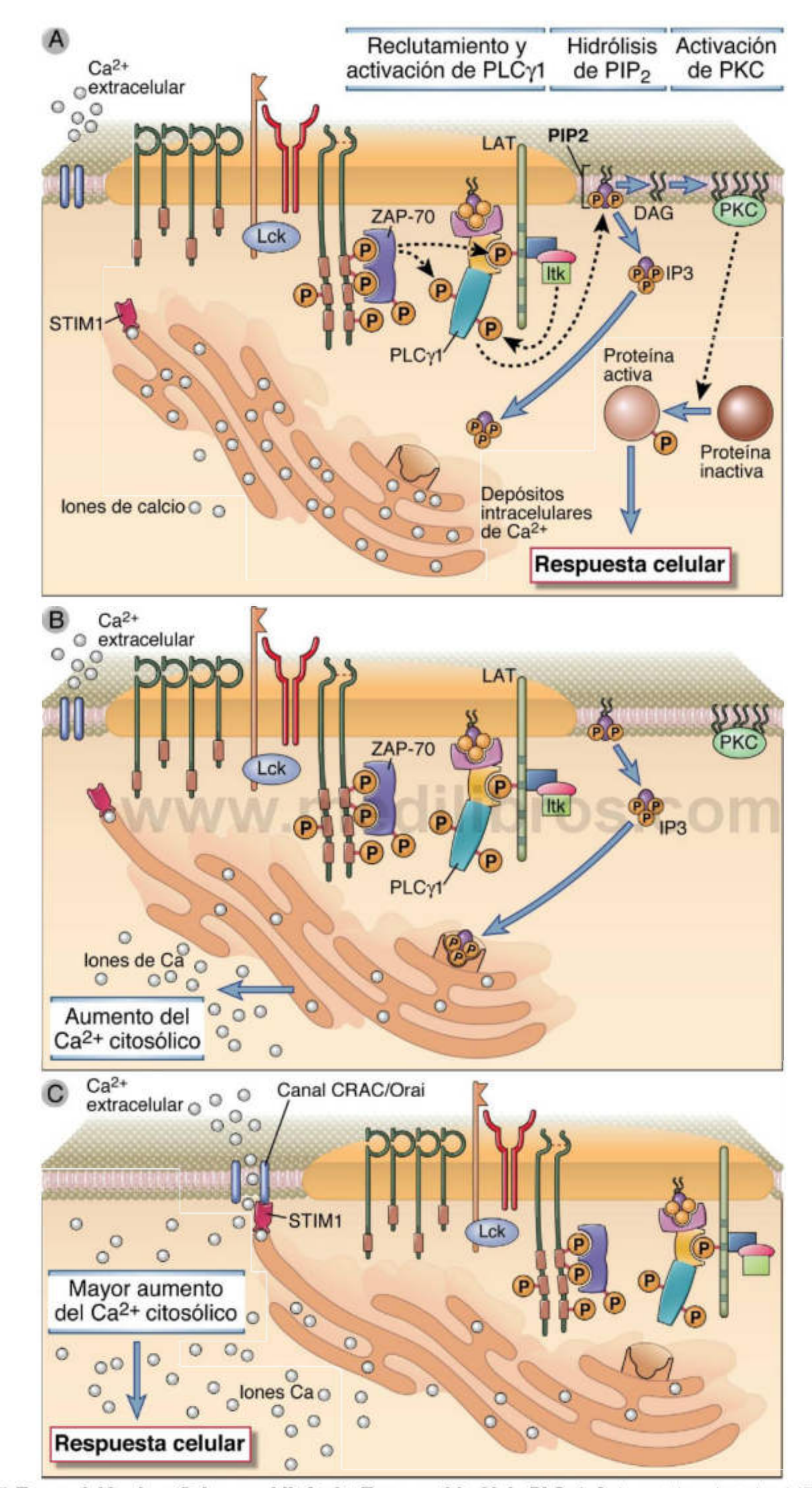



**FIGURA 7-15 Transmisión de señales en el linfocito T en sentido 3′ de PLCγ1. A.** La proteína adaptadora LAT que se fosforila al activarse el linfocito T se une a la enzima citosólica PLCγ1, que fosforila ZAP-70 y otras cinasas, como Itk, y se activa. La PLCγ1 activa hidroliza el PIP2 de la membrana para generar IP3, que estimula un aumento del calcio citosólico, y DAG, que activa la enzima PKC. **B.** El IP3 causa la pérdida de calcio en el retículo endoplásmico, lo que es percibido por STIM1. La PKC induce numerosas respuestas celulares. **C.** STIM1, que induce la apertura del canal CRAC, que a su vez facilita la entrada de calcio extracelular en el citosol. Orai es un componente del canal CRAC. El aumento del calcio citosólico y la PKC activan entonces varios factores de transcripción, lo que conduce a las respuestas celulares.

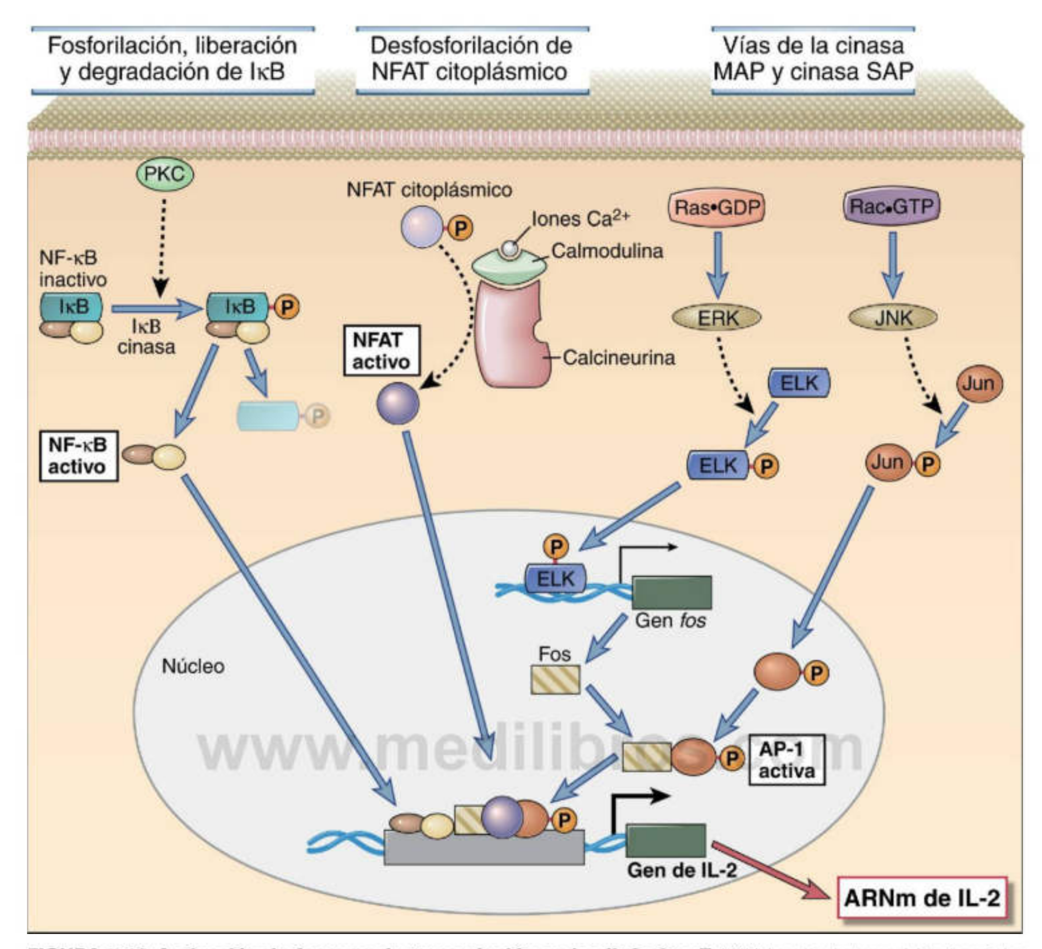



**FIGURA 7-16 Activación de factores de transcripción en los linfocitos T.** Múltiples vías de transmisión de señales convergen en los linfocitos T estimulados por el antígeno para generar factores de transcripción que estimulan la expresión de varios genes (en este caso, el gen de la IL-2). La vía del calcio-calmodulina activa NFAT, y las vías Ras y Rac generan los dos componentes de AP-1. Se sabe menos sobre el nexo entre las señales del TCR y la activación del NF-κB. (NF-κB se muestra como un complejo de dos subunidades, que en los linfocitos T suelen ser las proteínas p50 y p65, llamadas así por sus masas moleculares en kilodaltons.) La PKC es importante en la activación del linfocito T, y la isoforma PKC-θ es particularmente importante en la activación del NF-κB. Estos factores de transcripción funcionan de forma coordinada para regular la expresión génica. Observe, además, que las diversas vías de transmisión de señales se muestran como factores de transcripción activadores únicos, pero puede haber un solapamiento considerable y cada vía puede desempeñar una función en la activación de múltiples factores de transcripción.

ocuparlos factores de transcripción para que el gen *IL2* se transcriba al máximo. Diferentes vías de transducción de señales citoplásmicas activan diferentes factores de transcripción, y la necesidad de múltiples factores de transcripción es responsable de la necesidad de activar muchas vías de transmisión de señales tras el reconocimiento del antígeno. Los mismos principios son ciertos en muchos genes de los linfocitos T, incluidos genes que codifican receptores para citocinas y moléculas efectoras, aunque diferentes genes pueden responder a diferentes combinaciones de factores de transcripción.

Tres factores de transcripción que se activan en los linfocitos T por el reconocimiento del antígeno y parecen fundamentales para la mayoría de las respuestas de los linfocitos T son el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT, del inglés *nuclear factor of activated T cells*), la AP-1 y el NF-κB.

- El **NFAT** es un factor de transcripción necesario para la expresión de genes que codifican IL-2, IL-4, TNF y otras citocinas. El NFAT está presente en una forma inactiva con serinas fosforiladas en el citoplasma de los linfocitos T en reposo. Lo activa la fosfatasa calcineurina dependiente del calcio y la calmodulina. La calcineurina desfosforila al NFAT citoplásmico, con lo que descubre una señal de localización nuclear que permite al NFAT pasar al núcleo. Una vez en el núcleo, el NFAT se une a las regiones reguladoras de genes *IL2*, *IL4* y de otras citocinas, habitualmente asociados a otros factores de transcripción, como AP-1.

El mecanismo de activación de NFAT se descubrió indirectamente estudiando el mecanismo de acción del fármaco inmunodepresor ciclosporina (v. capítulo 17). Este fármaco y el compuesto con una acción similar FK506 son productos

naturales de los hongos y se utilizan ampliamente en el tratamiento del rechazo de aloinjertos. Actúan en gran medida bloqueando la transcripción de genes de citocinas del linfocito T. La ciclosporina se une a una proteína citosólica llamada ciclofilina y FK506 se une a una proteína llamada proteína ligadora de FK506 (FKBP). La ciclofilina y FKBP se llaman también inmunofilinas. Los complejos ciclosporina-ciclofilina y los complejos FK506-FKBP se unen e inhiben a la calcineurina y así bloquean el paso del NFAT al núcleo.

- La **AP-1** es un factor de transcripción que se encuentra en muchos tipos celulares; se activa de forma específica en los linfocitos T mediante señales del TCR. La AP-1 es, en realidad, el nombre de una familia de factores ligadores de ADN compuestos de dímeros de dos proteínas que se unen entre sí a través de una estructura compartida llamada cremallera de leucina. El factor AP-1 mejor caracterizado se compone de las proteínas Fos y Jun. Las señales inducidas por el TCR llevan a la aparición de la AP-1 activa en el núcleo de los linfocitos T. Como ya se ha explicado, la formación de AP-1 activa implica habitualmente la síntesis de la proteína Fos y la fosforilación de la proteína Jun preexistente. La AP-1 parece asociarse físicamente a otros factores de transcripción en el núcleo y trabaja mejor combinada con NFAT. De este modo, la activación de AP-1 representa un punto de convergencia de varias vías de transmisión de señales iniciadas por el TCR.
- El **NF-κB** es un factor de transcripción que se activa en respuesta a señales del TCR y es esencial para la síntesis de citocinas. Las proteínas NF-κB son homodímeros o heterodímeros de proteínas homólogos al producto de un protooncogén celular llamado c-*rel* y son importantes en la transcripción de muchos genes en diversos tipos celulares, particularmente en las células inmunitarias innatas (v. capítulo 4). La vía de NF-κB también es importante para las respuestas del receptor del tipo *toll* y las señales generadas por la citocina, y se expone con profundidad al final de este capítulo.

Los nexos entre diferentes proteínas transmisoras de señales, la activación de los factores de transcripción y las respuestas funcionales de los linfocitos T son a menudo difíciles de establecer, porque existen interacciones complejas e incompletamente entendidas entre las vías de transmisión de señales. Además, para mayor simplicidad, a menudo exponemos las señales en el contexto de vías lineales, pero es probable que esto no refleje una realidad más compleja e interconectada. Finalmente, nos hemos centrado en ciertas vías para ilustrar cómo el reconocimiento del antígeno puede provocar alteraciones bioquímicas, pero está claro que otras muchas moléculas transmisoras de señales también participan en la activación del linfocito inducida por el antígeno.

Un mecanismo adicional por el que se regula la activación de los linfocitos T tiene que ver con los **micro-ARN (miARN).** Los miARN son pequeños ARN no codificadores que se transcriben a partir del ADN pero no se traducen en proteínas. La función de los miARN es inhibir la expresión de genes específicos. Los miARN se generan inicialmente en el núcleo en forma de transcriptos primarios más largos que son procesados por una endorribonucleasa llamada Drosha en pre-miARN más cortos que tienen una estructura en asa y tallo y pueden exportarse al citosol. En el citosol, el pre-miARN se procesa por la acción de otra endorribonucleasa llamada Dicer en miARN bicatenario corto de 21 a 22 pares de bases de longitud, y una de las cadenas puede usarse para emparejarse con una secuencia complementaria en varios ARN mensajeros (ARNm). Estos ARNm se asocian a miARN y proteínas llamadas proteínas Argonauta para formar complejos conocidos como RISC (complejo silenciador inducido por el ARN, del inglés *RNA-induced silencing complex*). Si la secuencia semilla de miARN de 6-8 parejas de bases no es perfectamente complementaria al ARNm, se impide que el ARNm se traduzca de forma eficaz. Los ARNm pueden dirigirse a su degradación cuando la complementariedad es perfecta. En cualquier caso, el resultado es una reducción de la abundancia de proteínas codificadas por genes abordados por los miARN. En los linfocitos T activados, la expresión de la mayoría de los miARN está reducida de forma global. Además, la proteína Argonauta se ubicuitina y degrada, lo que reduce aún más la función del miARN y potencia la expresión de un gran número de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular tras la activación del linfocito T. Los miARN específicos modulan la expresión génica en diferentes tipos de linfocitos T, como expondremos en el capítulo 8.



## Modulación de las señales del linfocito T por las tirosina fosfatasas de proteínas

***Las tirosina fosfatasas eliminan los fosfatos de las tirosinas situadas en las proteínas e inhiben generalmente las señales producidas por el TCR.*** Dos tirosina fosfatasas que ejercen una función inhibidora importante en los linfocitos y otras células hematopoyéticas se llaman SHP-1 y SHP-2 (por fosfatasas que contienen el dominio SH2 1 y 2). Las fosfatasas inhibidoras suelen unirse a las ITIM en las colas citoplásmicas de los receptores inhibidores que son fosforiladas por las tirosina cinasas inducidas durante la activación del linfocito. Estas fosfatasas inhiben la transducción de la señal al eliminar grupos fosfato de las tirosinas en moléculas transmisoras de señales clave y de este modo antagonizan la función de las tirosina cinasas. Otra fosfatasa inhibidora que no actúa sobre fosfoproteínas, sino que es específica de un fosfolípido con inositol, se llama SHIP (fosfatasa del inositol que contiene el dominio SH2, del inglés *SH2 domain-containing inositol phosphatase*). Como SHP-1 y SHP-2, SHIP se une a secuencias ITIM fosforiladas en receptores inhibidores específicos. La SHIP elimina un grupo fosfato del fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), un fosfolípido de la hoja interna de la membrana plasmática, y así antagoniza la señal de la PI3-cinasa en los linfocitos.

Aunque la mayoría de las fosfatasas atenúan las señales del linfocito, una tirosina fosfatasa, el CD45, facilita la activación del linfocito. La proteína CD45 es una tirosina fosfatasa de receptor que se expresa en todas las células hematopoyéticas. Es una proteína integral de la membrana, cuya cola citoplásmica contiene dominios tirosina fosfatasa de proteínas en tándem. El CD45 desfosforila tirosinas inhibidoras en las cinasas de la familia Src en general (incluidas Lck y Fyn en los linfocitos T), y así contribuye a la generación de cinasas activas.

## Señales de receptores coestimuladores en los linfocitos T

***Las señales coestimuladoras derivan de receptores que reconocen ligandos inducidos en las APC por los microbios y cooperan con las señales del TCR para promover la activación de los linfocitos T.*** La hipótesis de las dos señales para la activación del linfocito T se introdujo en los capítulos 1 y 4. En la jerga inmunológica, la respuesta del TCR al MHC y al péptido situados en una APC se denomina señal 1. Los linfocitos T están completamente activados solo cuando se reconoce a un péptido extraño en el contexto de la activación del sistema inmunitario innato por un microorganismo patógeno

o alguna otra causa de inflamación. Los ligandos coestimuladores representan señales de peligro (o señal 2) inducidas en las células presentadoras de antígenos por los microbios. La «extrañeza» debe combinarse con el «peligro» para una activación óptima del linfocito T.

#### *La familia CD28 de receptores para coestimuladores*

***Los coestimuladores mejor definidos de los linfocitos T son una pareja de proteínas relacionadas, llamadas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que se expresan en las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B activados.*** La molécula CD28 en los linfocitos T, que reconoce las proteínas B7) es el principal receptor coestimulador para el envío de segundas señales para la activación del linfocito T. Las funciones biológicas de las familias de proteínas B7 y CD28 se consideran con más detalle en el capítulo 9.

Otro miembro activador de la familia CD28 es un receptor llamado ICOS (coestimulador inducible, del inglés *inducible coestimulator*), que desempeña una función importante en el desarrollo del linfocito T cooperador folicular y se expondrá en los capítulos 9 y 12.

#### *La familia CD2/SLAM de receptores de coestimuladores*

Otras proteínas diferentes a los miembros de la familia del CD28 también contribuyen a la activación y diferenciación del linfocito T. Una familia de proteínas que interviene en la activación de los linfocitos T y NK tiene una estructura relacionada con la de un receptor llamado CD2. El CD2 es una glucoproteína presente en más del 90% de los linfocitos T maduros, en el 50 a 70% de los timocitos y en los linfocitos NK. La molécula contiene dos dominios de Ig extracelulares, una región hidrófoba transmembranaria y una cola citoplásmica larga (116 aminoácidos). El principal ligando del CD2 en los seres humanos es una molécula llamada antígeno 3 asociado a la función del leucocito (LFA-3, del inglés *leukocite function-associated antigen 3*, o CD58), también un miembro de la familia CD2. El LFA-3 se expresa en una amplia variedad de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, como proteína integral de la membrana o como molécula de membrana anclada al fosfatidilinositol. En los ratones, el principal ligando para el CD2 es el CD48, que también es miembro de la familia CD2 y tiene una estructura distinta, pero similar al LFA-3.

El CD2 funciona como una molécula de adhesión intercelular y como un transductor de señal. Aunque los ratones que carecen solo del CD28 tiene defectos inmunitarios significativos, mientras que los ratones que carecen solo del CD2 no, los ratones que carecen del CD28 y del CD2 tienen defectos más profundos. Esto indica que el CD28 puede compensar la pérdida del CD2, un ejemplo de la redundancia de los receptores coestimuladores de los linfocitos T.

Un subgrupo diferente de la familia CD2 de proteínas se conoce como familia **SLAM** (molécula de activación de la señal linfocítica, del inglés *signaling lymphocytic activation molecule*). La SLAM, como todos los miembros de la familia CD2, es una proteína integral de la membrana que contiene dos dominios extracelulares de Ig y una cola citoplásmica larga. La cola citoplásmica de la SLAM, pero no del CD2, contiene una estructura tirosínica específica, TxYxxV/I (donde T es una treonina, Y es una tirosina, V es una valina, I es una isoleucina y x es cualquier aminoácido), conocida como estructura tirosínica de cambio del receptor inmunitario (ITSM, del inglés *immunoreceptor tyrosine-based switch motif*) que es distinta de las estructuras ITAM e ITIM que se encuentran en otros receptores activadores e inhibidores. Se le llama estructura de cambio porque en algunos receptores, esta estructura puede orquestar un cambio desde la unión de una tirosina fosfatasa SHP-2 a la unión a una tirosina cinasa, como Fyn, dependiendo de la ausencia o presencia, respectivamente, de un adaptador llamado SAP (proteína asociada a SLAM). De este modo, la ITSM puede mediar un cambio de una función inhibidora a una activadora.

Los dominios extracelulares de Ig de SLAM participan en interacciones homófilas. La SLAM en un linfocito T puede interactuar con la SLAM de una célula dendrítica y, como resultado de ello, la cola citoplásmica de la SLAM puede enviar señales a los linfocitos T. La estructura ITSM se une a SAP, y esta última forma un puente entre SLAM y Fyn (una cinasa de la familia Src que también está ligada físicamente a las proteínas CD3 en los linfocitos T). La SLAM y otros miembros de la familia SLAM actúan como receptores coestimuladores en los linfocitos T, los linfocitos NK y algunos linfocitos B. Como expondremos en el capítulo 21, las mutaciones del gen *SH2D1A*, que codifica SAP, son la causa de una enfermedad llamada síndrome linfoproliferativo ligado al X (LPX).

Un miembro importante de la familia SLAM en los linfocitos NK, los linfocitos T $CD8^+$ y los linfocitos T $\gamma\delta$ se llama **2B4.** Como la SLAM, la cola citoplásmica de 2B4 contiene estructuras ITSM, se une a la proteína adaptadora SAP y envía señales reclutando Fyn. Los defectos en las señales producidas por 2B4 pueden contribuir de una forma importante a una deficiencia inmunitaria en pacientes con el síndrome linfoproliferativo ligado al X.



### Cambios metabólicos durante la activación del linfocito T

Cuando los linfocitos se activan, necesitan aumentar su actividad metabólica para enfrentarse a las mayores demandas de la respuesta celular. Este fenómeno se ha estudiado mejor en los linfocitos T. Tras la activación por el antígeno y los coestimuladores, los linfocitos T aumentan el transporte de la glucosa y cambian su producción de energía desde una fosforilación oxidativa mitocondrial a la glucólisis, incluso en presencia de abundante oxígeno, un fenómeno conocido como glucólisis aeróbica (fig. 7-17). Este fenómeno, también conocido como efecto Warburg, se describió por primera en las células tumorales, pero ahora se considera un mecanismo importante usado por muchas células en proliferación. Aunque la glucólisis genera menos ATP, el almacén de energía, que la fosforilación oxidativa, la glucólisis no usa otro sustrato que la glucosa, como aminoácidos o lípidos, y de este modo los conserva para proporcionar los bloques de construcción necesarios para apoyar las respuestas de los linfocitos activados. Este mecanismo alterado de producción energética en los linfocitos puede ser importante no solo para la proliferación celular sino también para la diferenciación de los linfocitos T en linfocitos efectores, y para la producción de citocinas efectoras.

## COMPLEJO RECEPTOR PARA EL ANTÍGENO DEL LINFOCITO B

El receptor del linfocito B para el antígeno es una forma transmembranaria de una molécula de anticuerpo asociada a dos cadenas transmisoras de señales. La estructura de los anticuerpos se describió con detalle en el capítulo 5. Aquí nos centraremos en algunas características sobresalientes

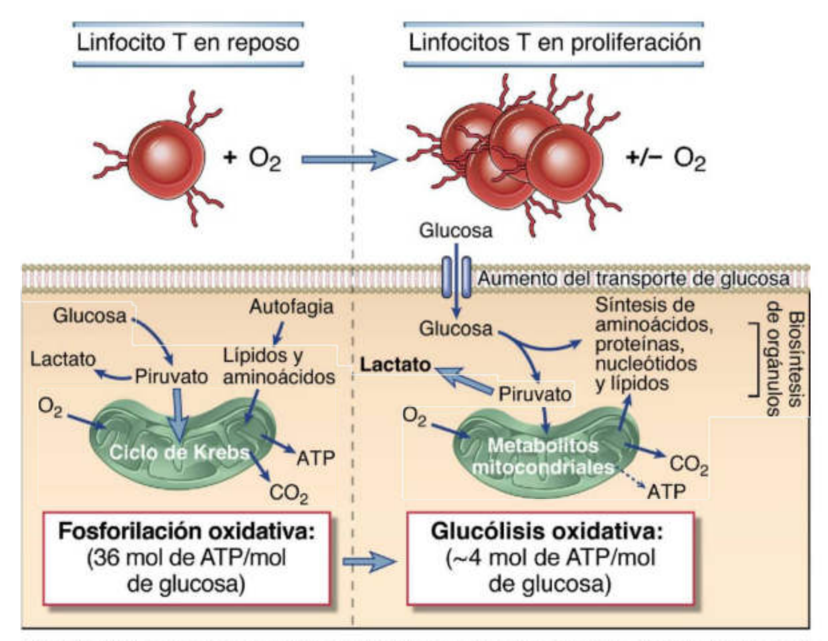



**FIGURA 7-17 Cambios metabólicos durante la activación del linfocito T.** En los linfocitos T en reposo, la principal vía de generación de energía es la fosforilación oxidativa mitocondrial. Tras su activación, hay un cambio a la glucólisis aeróbica, que genera menos energía pero conserva y produce los bloques de construcción para la biosíntesis de orgánulos celulares, lo que es necesario para la proliferación celular y para las respuestas funcionales.



de las formas membranarias de Ig y sus proteínas asociadas, y expondremos cómo transmiten señales a los linfocitos B. Como las vías de transmisión de señales son muy similares a las de los linfocitos T, las resumiremos sin gran detalle. Sin embargo, hay similitudes y diferencias significativas entre los receptores del linfocito B y T para el antígeno (v. tabla 7-1).

## Estructura del receptor para el antígeno del linfocito B

La IgM y la IgD de membrana, los receptores para el antígeno de los linfocitos B vírgenes, tienen colas citoplásmicas cortas que consisten en solo tres aminoácidos (lisina, valina y lisina). Estas colas son demasiado pequeñas para transmitir las señales generadas tras el reconocimiento del antígeno. Las señales mediadas por la Ig las transmiten otras dos moléculas, llamadas Igα e Igβ, que están unidas por enlaces disulfuro entre sí y se expresan en los linfocitos B asociadas de forma no covalente a la Ig de membrana (fig. 7-18). Estas proteínas contienen una estructura ITAM en sus colas citoplásmicas, son necesarias para el transporte de moléculas de Ig de membrana a la superficie celular y, junto con la Ig de membrana, forman el **complejo receptor del linfocito B** (**BCR,** del inglés *B cell receptor*). El complejo receptor del linfocito B en los linfocitos B que han cambiado de clase, incluidos los linfocitos B memoria, contienen inmunoglobulinas membranarias que pueden ser de las clases IgG, IgA o IgE (v. capítulo 12).

## Inicio de la señal por el receptor del linfocito B

***El inicio de la señal por los antígenos se produce por el entrecruzamiento del BCR y lo facilita el correceptor para el BCR.*** Se cree que el entrecruzamiento de Ig de membrana

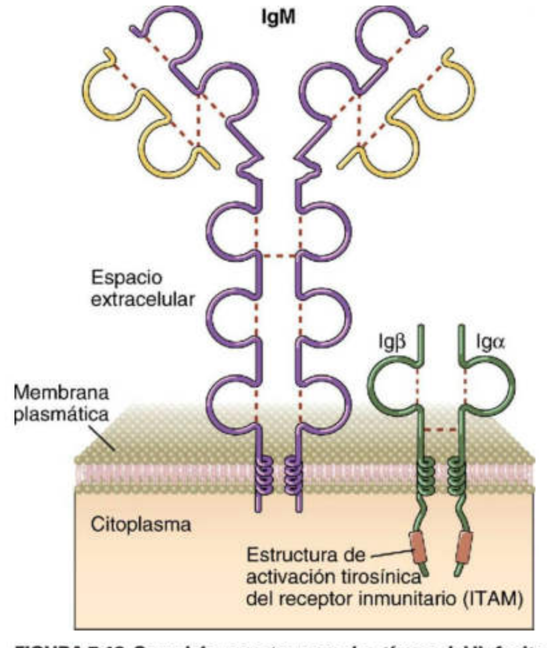



**FIGURA 7-18 Complejo receptor para el antígeno del linfocito B.** La IgM de membrana (y la IgD) en la superficie de los linfocitos B maduros se asocia a las moléculas invariantes Igβ e Igα, que contienen ITAM en sus colas citoplásmicas, que median la transmisión de señales. Observe la similitud con el complejo del TCR.

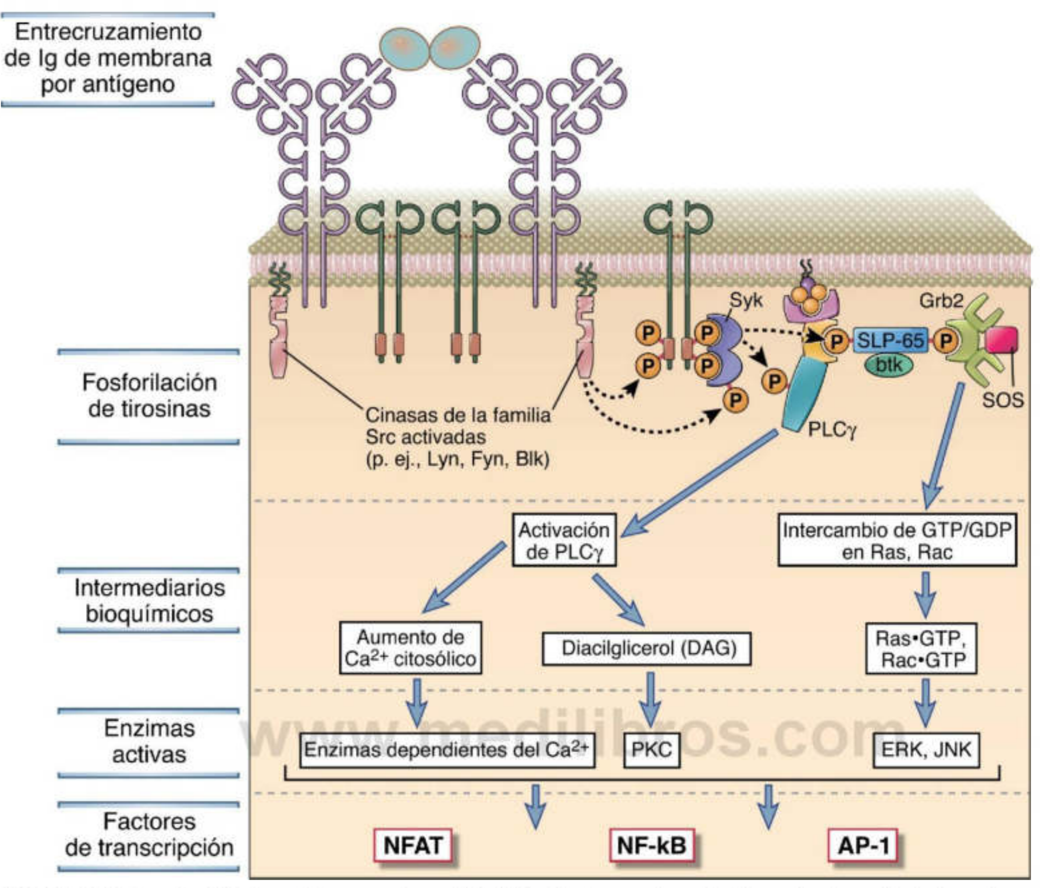



**FIGURA 7-19 Transducción de señales por el complejo BCR.** El entrecruzamiento inducido por el antígeno de la Ig de membrana en los linfocitos B lleva al agrupamiento y activación de tirosina cinasas de la familia Src y a la fosforilación de tirosinas de la ITAM en las colas citoplásmicas de las moléculas de Igα e Igβ. Esto lleva al acoplamiento de Syk y a la posterior fosforilación de tirosinas, como se muestra. A estos acontecimientos les siguen varias cascadas de transmisión de señales, como se muestra, lo que conduce a la activación de varios factores de transcripción. Estas vías de transducción de señales son similares a las descritas en los linfocitos T.

por antígenos multivalentes acerca cinasas de la familia Src y, al promover su interacción física, activa completamente estas enzimas, lo que las capacita para fosforilar las tirosinas de las ITAM de la Igα y la Igβ. También es posible que, como en los linfocitos T, la unión del antígeno facilite un cambio tridimensional en la ITAM asociada al BCR, lo que la hace accesible a las cinasas ya activas de la familia Src que modifican las tirosinas de la ITAM. La fosforilación de tirosinas de ITAM desencadena todos los acontecimientos transmisores de señales que se producen en sentido 3′ del BCR (fig. 7-19). Los receptores Ig entrecruzados entran en balsas lipídicas, donde se concentran muchas proteínas adaptadoras y moléculas transmisoras de señales. Igα e Igβ están conectadas débilmente a tirosina cinasas de la familia Src, como Lyn, Fyn y Blk, y estas enzimas también están ligadas por anclajes lipídicos a la cara interna de la membrana plasmática. La tirosinas fosforiladas en las ITAM de la Igα y la Igβ proporcionan un lugar de acoplamiento para los dominios SH2 en tándem de la tirosina cinasa Syk. Syk se activa cuando se asocia a tirosinas fosforiladas de ITAM y puede ser fosforilada en tirosinas específicas por las cinasas de la familia Src asociada al BCR, lo que aumenta la activación. Si el antígeno es monovalente e incapaz de entrecruzar múltiples moléculas de Ig, puede producirse, no obstante, alguna señal, pero puede ser necesaria una activación adicional derivada de los linfocitos T cooperadores para activar completamente los linfocitos B, como se expondrá en el capítulo 12.

## Papel del receptor del complemento CR2/CD21 como correceptor para los linfocitos B

***La activación de los linfocitos B se ve aumentada por señales que proporcionan proteínas del complemento y el complejo del correceptor CD21, que vincula la inmunidad innata con la respuesta inmunitaria humoral adaptativa*** (fig. 7-20). El sistema del complemento consiste en un grupo de proteínas plasmáticas que se activan por la unión de moléculas de anticuerpo que forman complejos con antígenos (la vía clásica) o por la unión directa a algunas superficies y polisacáridos microbianos sin anticuerpos (las vías alternativa y de las lectinas) (v. capítulos 4 y 13). De

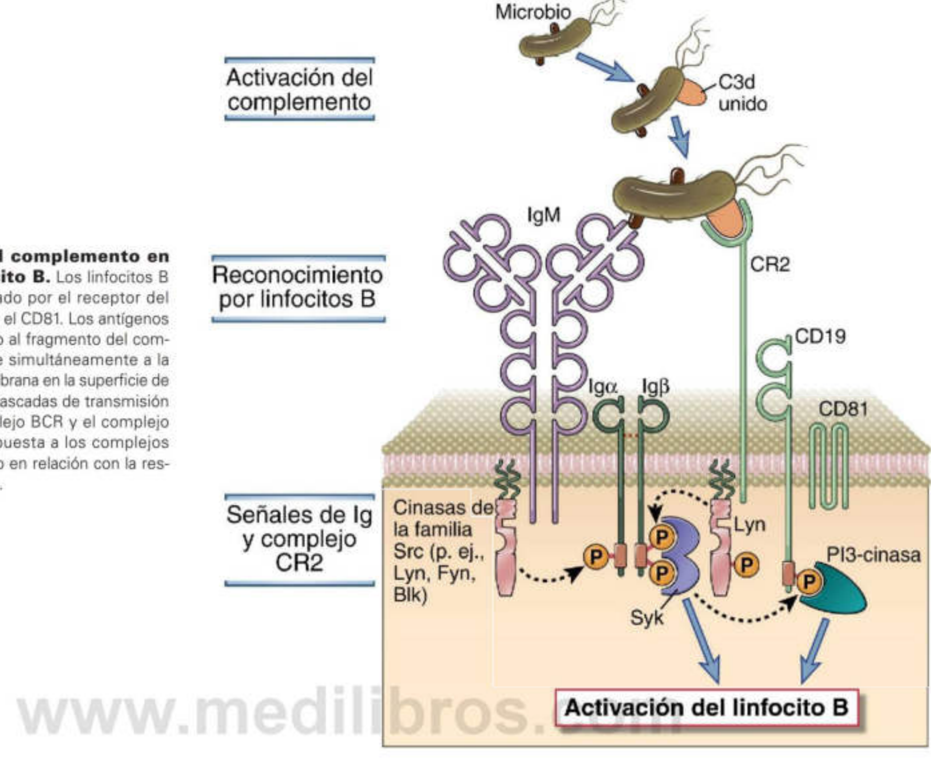



**FIGURA 7-20 Papel del complemento en la activación del linfocito B.** Los linfocitos B expresan un complejo formado por el receptor del complemento CR2, el CD19 y el CD81. Los antígenos microbianos que se han unido al fragmento del complemento C3d pueden unirse simultáneamente a la molécula CR2 y a la Ig de membrana en la superficie de un linfocito B. Esto inicia las cascadas de transmisión de señales a partir del complejo BCR y el complejo CR2, debido a lo cual la respuesta a los complejos C3d-antígeno aumenta mucho en relación con la respuesta al antígeno solamente.



este modo, los polisacáridos y otros componentes microbianos pueden activar el sistema del complemento directamente durante las respuestas inmunitarias innatas. Las proteínas y otros antígenos que no activan al complemento directamente pueden unirse a anticuerpos preexistentes o a anticuerpos producidos pronto en la respuesta, y estos complejos antígeno-anticuerpo activan al complemento por la vía clásica. Recuerde que la activación del complemento da lugar a una escisión proteolítica de proteínas del complemento. El componente clave del sistema es una proteína llamada C3, y su escisión da lugar a la producción de una molécula llamada C3b, que se une de forma covalente al microbio o al complejo antígeno-anticuerpo. El C3b se degrada, a su vez, en un fragmento llamado C3d, que permanece unido a la superficie microbiana o al complejo antígeno-anticuerpo. Los linfocitos B expresan un receptor para C3d que se llama receptor para el complemento del tipo 2 (CR2 o CD21). El complejo C3d y antígeno o C3d y complejo antígeno-anticuerpo se une a los linfocitos B, y la Ig de membrana reconoce al antígeno y el CR2 al C3d unido (v. fig. 7-19).

El CR2 se expresa en los linfocitos B maduros en forma de un complejo con otras dos proteínas de membrana, CD19 y CD81 (también llamado TAPA-1). El complejo CR2-CD19-CD81 se llama, a menudo, complejo del correceptor del linfocito B, porque el CR2 se une a los antígenos a través del C3d unido, al mismo tiempo que la Ig de membrana se une directamente al antígeno. La unión del C3d al receptor para el complemento del linfocito B acerca el CD19 a las cinasas asociadas al BCR y las tirosinas de la cola citoplásmica de CD19 se fosforilan con rapidez. La fosforilación de la cola de CD19 da lugar a un reclutamiento eficiente de Lyn, una cinasa de la familia Src, que puede amplificar las señales del BCR al aumentar mucho la fosforilación de las tirosinas de las ITAM en la Igα y la Igβ. El CD19 fosforilado también activa otras vías de transmisión de señales, sobre todo una que depende de la enzima PI3-cinasa, que, a su vez, aumenta las señales iniciadas por la unión del antígeno a la Ig de membrana. La PI3-cinasa es necesaria para la activación de Btk y PLCγ2, porque estas enzimas deben unirse al PIP3 en la cara interna de la membrana plasmática para activarse por completo, de una forma análoga a la mostrada para la activación de PDK1 en los linfocitos T en la figura 7-12. El resultado neto de la activación del correceptor es que la respuesta del linfocito B estimulado por el antígeno aumenta mucho.

## Vías de transmisión de señales en sentido 3′ del receptor del linfocito B

***Tras la unión del antígeno al BCR, Syk y otras tirosina cinasas activan numerosas vías de transmisión de señales situadas en sentido 3′ que están reguladas por proteínas adaptadoras*** (v. fig. 7-19). El entrecruzamiento del BCR o la activación del BCR por un mecanismo dependiente del correceptor dan lugar a la fosforilación de la ITAM y al reclutamiento de Syk en la ITAM, seguido de la activación de esta cinasa dual con un dominio SH2. Syk activada fosforila tirosinas fundamentales en las proteínas adaptadoras, como SLP-65 (fosfoproteína del leucocito ligadora de SH2 de 65 kDa, también llamada BLNK o proteína ligadora del linfocito B). Esto facilita el reclutamiento en estas proteínas adaptadoras de otras enzimas que contienen el dominio ligador de fosfotirosina (PTB, del inglés *phosphotyrosine-binding*) y SH2, incluidas las proteínas

de intercambio del nucleótido guanina que pueden activar por separado Ras y Rac, PLCγ2 y la tirosina cinasa Btk, entre otras. El reclutamiento facilita la activación de estos efectores en sentido 3', que contribuyen por separado a la activación de una vía distinta de transmisión de señales.

- La **vía de la cinasa Ras-MAP** se activa en los linfocitos B estimulados por el antígeno. El factor de intercambio de GTP/GDP SOS se recluta en BLNK a través de la unión de la proteína adaptadora Grb-2; Ras pasa entonces, gracias a este factor de intercambio, de una forma inactiva unida a GDP a ser una forma activa unida a GTP. Ras activado contribuye a la activación de la cinasa MAP ERK expuesta antes en el contexto de las señales del linfocito T. De forma paralela, la activación de la pequeña proteína G Rac puede contribuir a la activación de la vía de la cinasa MAP JNK.
- Una **fosfolipasa C específica del fosfatidilinositol** (**PLC,** del inglés *phosphatidylinositol-specific phospholipase C*) se activa en respuesta a las señales del BCR, y esto facilita, a su vez, la activación de vías de transmisión de señales situadas en sentido 3'. En los linfocitos B, la isoforma dominante de la PLC es la isoforma γ2, mientras que los linfocitos T expresan la isoforma γ1 relacionada de la enzima. PLCγ2 se activa cuando se une a BLNK y es fosforilada por Syk y Btk. Como se describió en el contexto de las señales del TCR, la PLC activa escinde el PIP2 de membrana para dar lugar al IP3 soluble y deja DAG en la membrana plasmática. El IP3 moviliza el calcio desde los depósitos intracelulares, lo que lleva a una elevación rápida del calcio citoplásmico, que aumenta posteriormente debido a una entrada de calcio desde el ambiente extracelular. En presencia de calcio, el DAG activa algunas isoformas de la proteína cinasa C (sobre todo PKC-β en los linfocitos B), que fosforilan proteínas situadas en sentido 3' en los aminoácidos serina y treonina.
- La activación de la **PKC-β** en sentido 3' del BCR contribuye a la activación del NF-κB en los linfocitos B estimulados por el antígeno. Este proceso es similar al de los linfocitos T activados por la PKC-θ, la isoforma de PKC presente en los linfocitos T. Más adelante en este capítulo se describirá la vía de activación del NF-κB en sentido 3' de las PKC.

***Estas cascadas de transmisión de señales llevan al final a la activación de varios factores de transcripción que inducen la expresión de genes cuyos productos son necesarios para las respuestas funcionales de los linfocitos B.*** Algunos de los factores de transcripción que se activan debido a la transducción de señales mediada por el receptor para el antígeno en los linfocitos B son Fos (en sentido 3' de la activación de Ras y ERK), JunB (en sentido 3' de la activación de Rac y JNK) y NF-κB (en sentido 3' de la activación de Btk, PLCγ2 y PKC-β). Estos factores se expusieron antes cuando describimos las vías de transmisión de señales del linfocito T. Estos y otros factores de transcripción, muchos no mencionados aquí, estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B (v. capítulo 12).

Como en los linfocitos T, nuestro conocimiento de las vías de transmisión de señales inducidas por el antígeno en los linfocitos B y sus conexiones con las respuestas funcionales posteriores es incompleto. Hemos descrito algunas de estas vías para ilustrar las principales características, pero otras pueden desempeñar funciones importantes en la activación del linfocito B. Utilizan las mismas vías de transmisión de señales la IgM e IgD de membrana en los linfocitos B vírgenes, y la IgG, la IgA y la IgE en los linfocitos B que han sufrido un cambio de isotipo, porque todos estos isotipos de membrana se asocian a la Igα y la Igβ.

## ATENUACIÓN DE LAS SEÑALES DEL RECEPTOR INMUNITARIO

La activación de los linfocitos tiene que estar muy bien controlada con el fin de limitar las respuestas inmunitarias contra los microbios y evitar el «daño colateral» de los tejidos del anfitrión. Además, el sistema inmunitario necesita mecanismos que impidan las reacciones contra los antígenos propios. Describiremos la biología de estos mecanismos de control en capítulos posteriores, sobre todo en el capítulo 15. La atenuación de las señales es esencial para evitar una inflamación y linfoproliferación descontroladas. Aquí expondremos los mecanismos bioquímicos que sirven para limitar y terminar la activación del linfocito.

***Las señales inhibidoras en los linfocitos están mediadas, sobre todo, por receptores inhibidores y también por enzimas conocidas como E3 ubicuitina ligasas que marcan ciertas moléculas transmisoras de señales para su degradación.*** Los receptores inhibidores suelen reclutar y activar fosfatasas que contrarrestan las señales inducidas por los receptores para el antígeno (fig. 7-21). Las respuestas funcionales de todas las células están reguladas por un equilibrio entre las señales estimuladoras y las inhibidoras, y en primer lugar describiremos, desde un punto de vista mecanicista amplio, cómo pueden actuar los receptores inhibidores en los linfocitos NK, los linfocitos T y los linfocitos B. Describiremos después cómo las ubicuitina E3-ligasas pueden atenuar señales en los linfocitos. La relevancia biológica de la atenuación de la señal a través de receptores inhibidores en los linfocitos NK, los linfocitos T y los linfocitos B se abordará en los capítulos 4, 9 y 12, respectivamente.



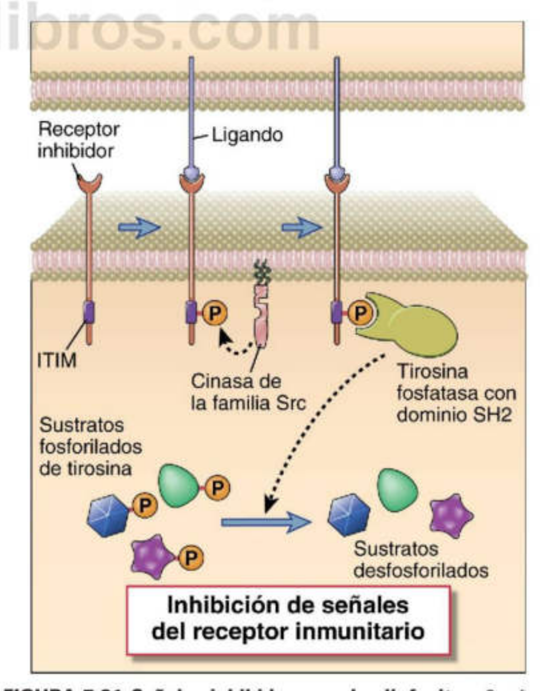



**FIGURA 7-21 Señales inhibidoras en los linfocitos.** Se ofrece una imagen esquemática de un receptor inhibidor con un dominio de unión al ligando extracelular y una estructura ITIM citosólica. La unión del ligando da lugar a la fosforilación de las tirosinas de la ITIM por una cinasa de la familia Src, seguido del reclutamiento de una tirosina fosfatasa con un dominio SH2 que puede atenuar las señales procedentes del receptor inmunitario.

### Receptores inhibidores de los linfocitos NK, los linfocitos B y los linfocitos T

La mayoría de los receptores inhibidores, pero no todos, en el sistema inmunitario contienen estructuras ITIM en sus colas citoplasmáticas que pueden reclutar fosfatasas con un dominio SH2 y así atenuar las señales de muchas formas (v. fig. 7-21). Los receptores inhibidores desempeñan funciones clave en los linfocitos NK, los linfocitos T y los linfocitos B, así como en otras células de la inmunidad innata.

En los linfocitos NK, los receptores inhibidores llamados KIR (v. capítulo 4) contienen dominios extracelulares de Ig que pueden reconocer moléculas de la clase I del HLA, y un subgrupo de estos receptores contiene estructuras ITIM citosólicas. El receptor inhibidor CD94/NKG2A se une a una molécula atípica de la clase I del MHC llamada HLA-E, y la cadena NKG2A de este dímero contiene estructuras ITIM citosólicas.

Las tirosinas de las ITIM de estos receptores inhibidores y de otros pueden ser fosforiladas por cinasas de la familia Src ligadas a la activación del linfocito y, como se describió antes, reclutar tirosina fosfatasas que contienen dominios SH2, como SHP-1 y SHP-2, y una inositol fosfatasa que contiene el dominio SH2, llamada SHIP. La SHP-1 y la SHP-2 atenúan las señales iniciadas por las tirosina cinasas de los receptores activadores en los linfocitos NK, así como de los BCR y los TCR en los linfocitos B y T, respectivamente. La SHIP elimina fosfatos del PIP3 y así inhibe la actividad PI3-cinasa en los linfocitos, los linfocitos NK y las células inmunitarias innatas.

El receptor inhibidor prototípico de la familia CD28, **CTLA-4** (también llamado CD152), tiene la capacidad de inhibir las respuestas de los linfocitos T inducidas en linfocitos T activados y tiene mayor afinidad que el CD28 por las proteínas B7. El CTLA-4 participa en el mantenimiento de la falta de respuesta (tolerancia) a los antígenos propios y se expone en este contexto en el capítulo 15. Otro receptor inhibidor de la misma familia se llama **PD-1** (muerte programada 1, del inglés *programmed death 1*), que se expondrá en el capítulo 15. El CTLA-4 contiene una estructura tirosínica en su cola que puede ser inhibidora; PD-1 contiene estructuras ITIM y ITSM citosólicas, y su cola citosólica es fundamental para el inicio de las señales inhibidoras. Los receptores inhibidores clave en los linfocitos B son FcγRIIB y CD22/Siglec-2 (v. capítulo 12). El FcγRIIB, un atenuador importante de las señales en los linfocitos B activados, así como en las células dendríticas y los macrófagos, puede unirse a inmunocomplejos con IgG a través de dominios extracelulares de Ig. Recluta sobre todo SHIP y antagoniza la señal de la PI3-cinasa. Este receptor amortigua la activación del linfocito B en la última parte de una respuesta inmunitaria humoral y se expondrá con más detalle en el capítulo 12.

### Las E3 ubicuitina ligasas y la degradación de las proteínas de señal

Una de las principales formas de degradación de proteínas citosólicas y nucleares implica la unión covalente de ubicuitinas a estas proteínas. Aunque la ubicuitinación de proteínas está ligada con frecuencia a la degradación de estas proteínas en los proteasomas, las proteínas pueden ubicuitinizarse de varias formas, y cada una de ellas sirve a una función muy diferente. En el contexto de la transducción de señales, dos diferentes tipos de ubicuitinación median la atenuación de la señal, por una parte, y la generación de la señal, por otra.

La ubicuitinación se expuso brevemente en el capítulo 6 en el contexto del procesamiento y presentación del antígeno en la clase I del MHC. La ubicuitina es una proteína de 76 aminoácidos que se activa en presencia de ATP por medio de una enzima E1, después es transportada por una enzima E2 y transferida a lisinas de sustratos específicos que son reconocidos por E3 ubicuitina ligasas específicas. En muchos casos, después de que el extremo C terminal de una ubicuitina se una de forma covalente a una lisina en una proteína diana, los extremos C terminales de otras ubicuitinas pueden unirse de forma covalente a lisinas situadas en la ubicuitina precedente para generar una cadena de poliubicuitina. La forma de la cadena de poliubicuitina es muy diferente, dependiendo de cuál sea la lisina específica en la molécula de ubicuitina precedente en la cadena para la unión covalente de la siguiente molécula de ubicuitina, y la forma de la cadena de ubicuitina tiene consecuencias funcionales importantes. En el caso de que la lisina en posición 48 de la primera ubicuitina forme un isopéptido unido al C terminal de la siguiente ubicuitina y así sucesivamente, se generará una cadena de ubicuitina del tipo lisina 48 que puede ser reconocida por la cápsula del proteasoma y la proteína será dirigida al proteasoma para su degradación. Algunas E3-ligasas generan un tipo diferente de cadena de poliubicuitina llamada cadena del tipo lisina 63, que no dirige las proteínas a su degradación, sino que genera una estructura que conduce las proteínas marcadas a otras proteínas específicas; esto es importante en las señales del NF-κB, como se expondrá más adelante. Para algunas funciones, en particular el envío de proteínas de membrana hacia los lisosomas en lugar de a los proteasomas, solo puede ser necesario unir una ubicuitina a una proteína diana.



Se encuentran varias E3-ligasas en los linfocitos T; algunas de ellas participan en la activación de la señal y otras en su atenuación. El prototipo de E3-ligasa implicado en la terminación de las respuestas de linfocitos T es Cbl-b, pero otras muchas realizan funciones análogas. El reclutamiento de Cbl-b en el complejo TCR y las proteínas adaptadoras asociadas lleva a la monoubicuitinación, la endocitosis y la degradación lisosómica del complejo TCR, y este puede ser un mecanismo de atenuación de la señal del TCR (fig. 7-22). Las señales del CD28 bloquean la actividad inhibidora de Cbl-b, y este es uno de los mecanismos por los que la coestimulación aumenta las señales del TCR. En ratones con genes inactivados que carecen de Cbl-b, los linfocitos T responden al antígeno incluso sin la coestimulación del CD28 y producen cantidades anormalmente altas de IL-2. Estos ratones sufren autoinmunidad como resultado de la mayor activación de sus linfocitos T.

## RECEPTORES PARA CITOCINAS Y TRANSMISIÓN DE SEÑALES

Las citocinas, las moléculas mensajeras secretadas del sistema inmunitario, ya se han mencionado en capítulos anteriores y se tratarán a lo largo del libro. Aquí describiremos los receptores para las citocinas y sus mecanismos de transmisión de señales.

***Todos los receptores para las citocinas constan de una o más proteínas transmembranarias cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión a la citocina y cuyas porciones citoplásmicas son responsables del inicio de las vías intracelulares de transmisión de señales.*** En la mayoría de los receptores para citocinas, estas vías de transmisión de señales las activa el agrupamiento de receptores inducido por sus ligandos, que

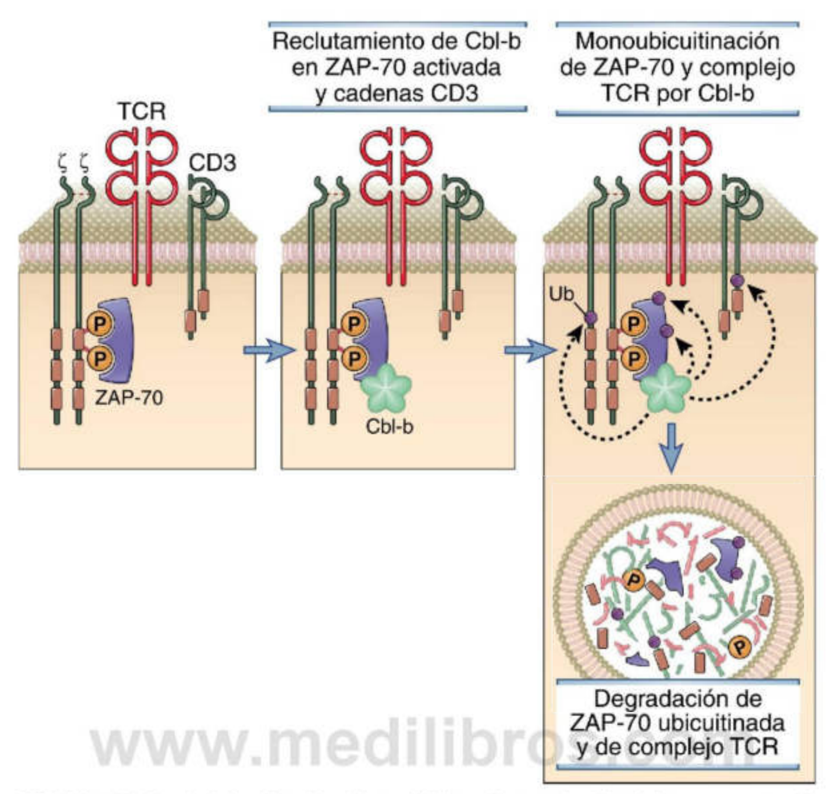





**FIGURA 7-22 Papel de la ubicuitina ligasa Cbl-b en la terminación de las respuestas de los linfocitos T.** A Cbl-b lo recluta el complejo TCR, donde facilita la monoubicuitinación del CD3, la ZAP-70 y otras proteínas del complejo TCR. Estas proteínas se dirigen a los lisosomas y otros orgánulos *(no mostrados)* para su degradación proteolítica.

acerca las porciones citoplásmicas de dos o más moléculas receptoras e induce la actividad de tirosina cinasas diferentes al receptor únicas. En el caso de la familia del receptor para el TNF de receptores para citocinas, trímeros preformados del receptor sufren en apariencia un cambio tridimensional tras entrar en contacto con sus ligandos triméricos afines.

## Clases de receptores para las citocinas

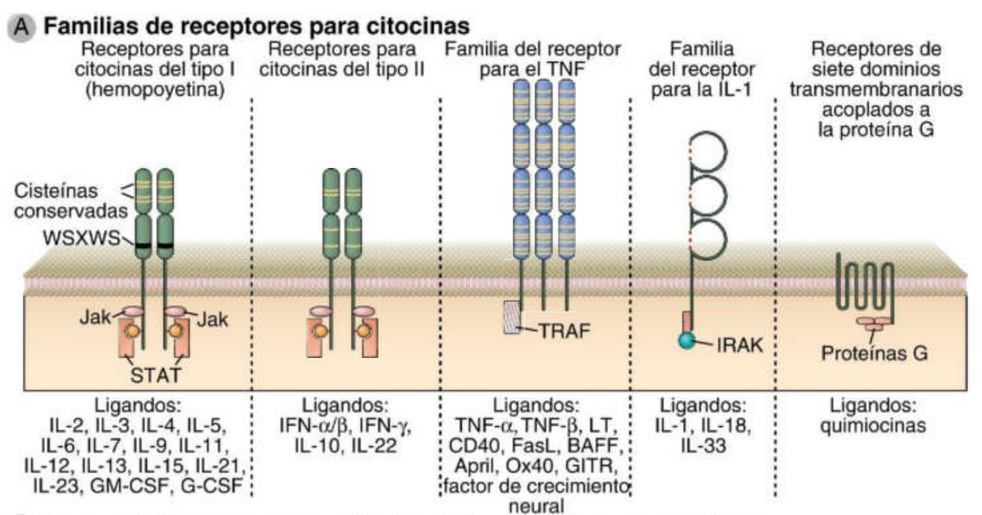
La clasificación más usada de los receptores para las citocinas se basa en las homologías estructurales entre los dominios extracelulares ligadores de la citocina y los mecanismos intracelulares de transmisión de señales (fig. 7-23). Los mecanismos transmisores de señales utilizados por familias individuales se considerarán en los apartados siguientes.

### *Receptores del tipo I para las citocinas (familia del receptor para la hematopoyetina)*

Los receptores del tipo I para citocinas son dímeros o trímeros que suelen constar de cadenas ligadoras de ligando únicas y una o más cadenas transductoras de señales, que comparten a menudo receptores para diferentes citocinas. Estas cadenas contienen uno o dos dominios con una pareja conservada de cisteínas y un péptido proximal de membrana que contiene una secuencia triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS), donde X es cualquier aminoácido (v. fig. 7-23, *A*). Las secuencias conservadas de los receptores forman estructuras que se unen a citocinas que tienen cuatro haces de hélices α y se denominan receptores del tipo I para las citocinas, pero la especificidad frente a cada citocina individual está determinada por aminoácidos que varían de un receptor a otro. Esta familia de receptores puede dividirse en subgrupos en función de homologías estructurales o del uso de polipéptidos de señal compartidos (v. fig. 7-23, *B*). Un grupo contiene un componente transmisor de señales llamado cadena γ común (CD132); en este grupo están los receptores para la IL-2, la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-15 y la IL-21. Un subgrupo especial de receptores del tipo I comprende receptores que comparten una cadena β común (CD131). Este subgrupo comprende los receptores para la IL-3, la IL-5 y el GM-CSF. Otro subgrupo de receptores usa el componente transmisor de señales gp130 y abarca los receptores para la IL-6, la IL-11 y la IL-27. Todos los receptores del tipo I para las citocinas se conectan con las vías de transmisión de señales JAK-STAT.

### *Receptores del tipo II para las citocinas (familia del receptor para el interferón)*

Los receptores del tipo II son similares a los receptores del tipo I en virtud de la posesión de dos dominios extracelulares con cisteínas conservadas, pero los receptores del tipo II no



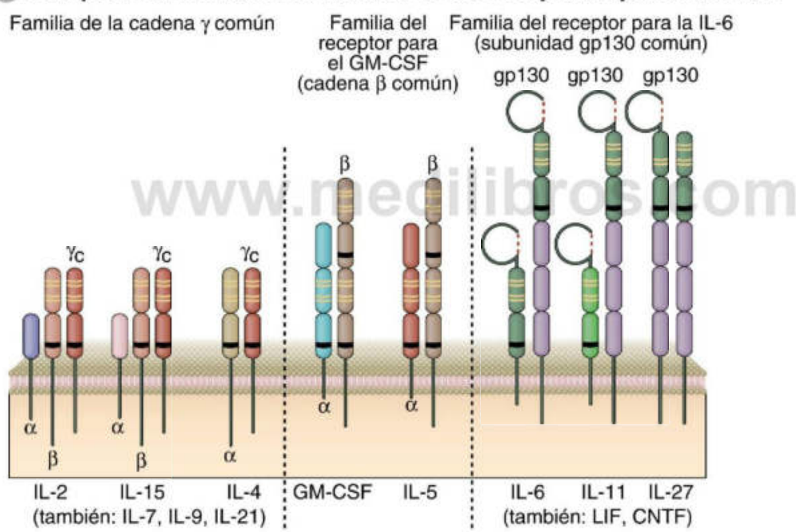






**FIGURA 7-23 La estructura de los receptores para citocinas. A.** Los receptores para diferentes citocinas se clasifican en familias en función de dominios extracelulares conservados y de mecanismos transmisores de señales. Las citocinas u otros ligandos representativos que se unen a cada familia de receptores se enumeran debajo de las figuras. *WSXWS*, triptófano-serina-X-triptófano-serina. **B.** Los grupos de receptores para citocinas comparten cadenas de subunidades idénticas o muy homólogas. Se ofrecen algunos ejemplos de receptores para citocinas en cada grupo.



contienen la estructura WSXWS. Estos receptores consisten en una cadena polipeptídica que se une al ligando y una cadena transductora de señales. Todos los receptores del tipo II para citocinas, como los receptores del tipo I, se conectan con las vías de transmisión de señales JAK-STAT. Esta familia abarca receptores para interferones de los tipos I y II y para la IL-10, la IL-20 y la IL-22.

#### *Familia del receptor para el TNF*

Estos receptores forman parte de una gran familia de trímeros preformados (algunos de los cuales reconocen ligandos asociados a la membrana y no se consideran receptores para citocinas) con dominios extracelulares conservados ricos en cisteínas y mecanismos de transmisión de señales intracelulares que suelen estimular la expresión génica, pero que, en algunos casos, inducen la apoptosis. Algunos receptores importantes de esta familia, la mayoría de los cuales se expondrán en otros capítulos en sus contextos biológicos, son los receptores para el TNF TNFRI y TNFRII, la proteína CD40, Fas, el receptor para la linfotoxina y la familia del receptor para BAFF. Los ligandos de estos receptores también son trímeros. Algunos de estos ligandos están unidos a la membrana, mientras que otros son solubles.

La unión de los ligandos a los receptores triméricos preformados suele inducir un cambio tridimensional y reclutar

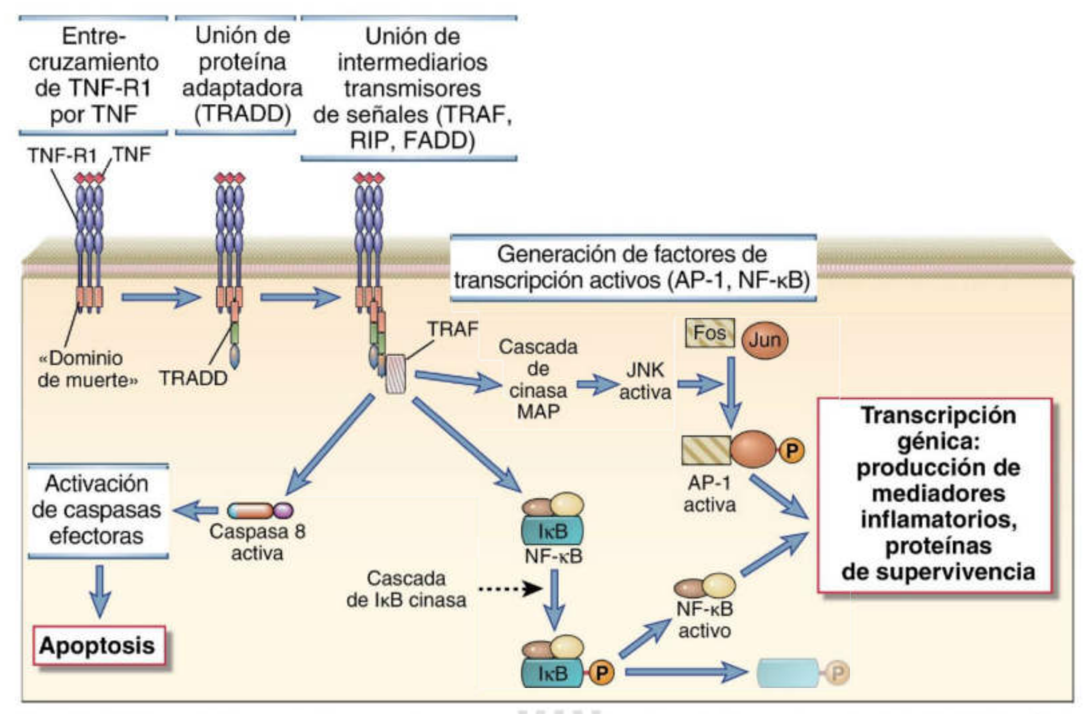



**FIGURA 7-24 Las señales producidas por el receptor para el TNF pueden dar lugar a la activación del NF-κB y de la cinasa MAP, o a la inducción de la muerte apoptósica.** La unión del ligando al receptor del tipo I para el TNF da lugar al reclutamiento de una proteína adaptadora llamada TRADD, que puede activar, a su vez, moléculas de TRAF (E3 ubicuitina ligasas) y la cinasa RIP1. Las consecuencias en el sentido 3' son la activación de la vía del NF-κB y de la vía de la cinasa MAP JNK o la inducción de la muerte apoptósica.

proteínas adaptadoras en el complejo receptor. Estos adaptadores reclutan, a su vez, enzimas, entre las que se encuentran E3 ubicuitina ligasas, que median la poliubicuitinación no degradativa, y proteína cinasas, que inician señales en sentido 3'. En el caso del receptor para el TNF ilustrado en la figura 7-24, el receptor recluta la proteína adaptadora TRADD (dominio mortal asociado al receptor para TNF, del inglés *TNF receptor-associated death domain*), y TRADD puede, a su vez, reclutar proteínas llamadas TRAF (factores asociados al receptor para el TNF, del inglés *TNF-receptor associated factors*), que poseen un tipo único de actividad de E3-ligasa que se expondrá en el apartado de las transmisión de señales de NF-κB. El receptor del tipo I para el TNF (hay dos receptores diferentes para el TNF) y Fas (CD95) también pueden reclutar adaptadores que inducen la activación de la caspasa 8, y estos receptores, en ciertas células, pueden, con ello, inducir la apoptosis.

#### *Familia del receptor para la IL-1*

Los receptores de esta familia comparten una secuencia citosólica conservada, llamada dominio del receptor del tipo *toll*/IL-1 (TIR, del inglés *Toll-like/IL-1 receptor*), y se conectan con vías de transducción de señales similares que inducen la transcripción de genes nuevos. Las señales del receptor del tipo *toll* (TLR) se han detallado en el capítulo 4. Brevemente, la unión del IL-1R o del TLR a sus ligandos da lugar a la dimerización del receptor y al reclutamiento de uno o más de cuatro adaptadores conocidos con un dominio TIR en el dominio TIR de la cola citoplásmica del receptor. Los adaptadores conectan el TLR a diferentes miembros de la familia IRAK (cinasa asociada a IL-1R). Las IRAK pueden, a su vez, conectar adaptadores a TRAF6, una E3 ubicuitina ligasa requerida para la activación del NF-κB. Otros acontecimientos que suceden a continuación de las señales generadas por el TLR son la activación de la cinasa MAP y la fosforilación de IRF3 e IRF7, inductores de la transcripción del interferón del tipo I. Este último aspecto de las señales del TLR se ha considerado en el contexto del estado antivírico en el capítulo 4. Diferentes adaptadores ligan los TLR a las señales de NF-κB y a la activación de la cinasa MAP, o a la activación tardía de NF-κB y a la activación de IRF3. Los mecanismos que conectan las señales de IL-1R/TLR y la activación de NF-κB se expondrán más adelante.

### Vía de transmisión de señales de JAK-STAT

***Las familia de receptores para citocinas de los tipos I y II se conectan con vías de transducción de señales en las que participan tirosina cinasas diferentes a receptores llamadas cinasa Jano (JAK), y factores de transcripción llamados transductores de la señal y activadores de la transcripción (STAT, del inglés* signal transducers and activators of transcription*).*** El descubrimiento de las vías de JAK-STAT procede de análisis bioquímicos y genéticos de las señales transmitidas por el interferón. Se conocen cuatro cinasas Jano (JAK1-3 y TYK2) y siete STAT (STAT1-4, 5a, 5b y 6).

La secuencia de acontecimientos en las vías de transmisión de señales JAK-STAT se ha definido ahora muy bien

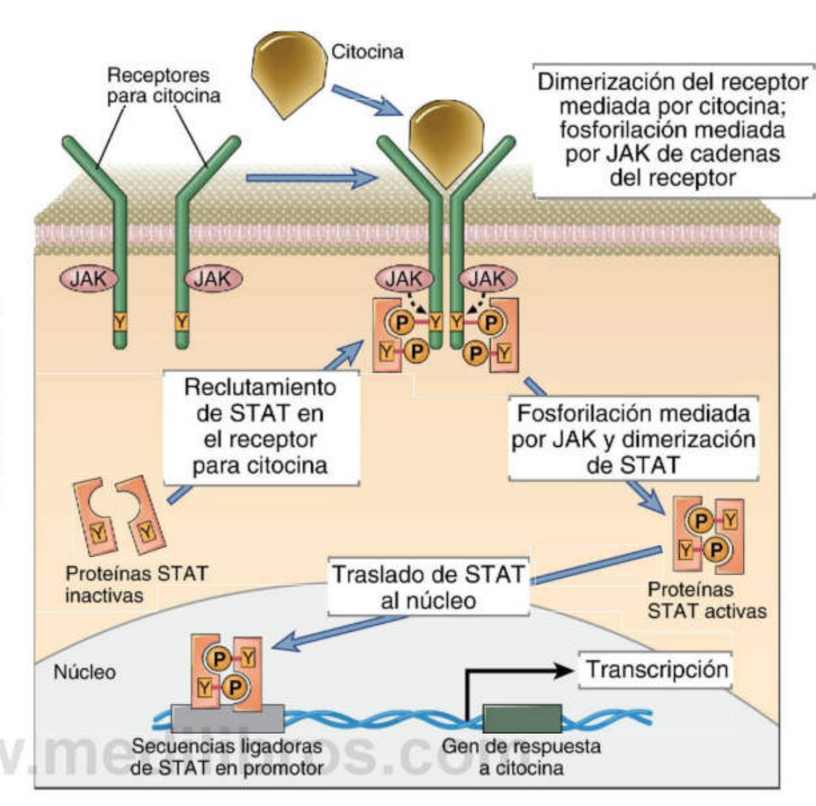




**FIGURA 7-25 Transmisión de señales por la vía JAK-STAT inducida por citocinas.** La unión de su ligando a los receptores para las citocinas de los tipos I y II da lugar a la activación de una tirosina cinasa JAK asociada, la fosforilación de la cola del receptor y el reclutamiento de un activador de la transcripción que contiene un dominio SH2 (STAT) en el receptor. El STAT reclutado lo activa la fosforilación realizada por JAK, con lo que se dimeriza, entra en el núcleo y activa la expresión de genes diana de citocinas.

(fig. 7-25). Las enzimas JAK inactivas están unidas de forma no covalente a los dominios citoplásmicos de los receptores del tipo I y II para las citocinas. Cuando dos moléculas de receptores se acercan por la unión de una molécula de citocina, las JAK asociadas al receptor se activan y fosforilan tirosinas en las porciones citoplásmicas de los receptores agrupados. Algunas de estas fosfotirosinas de los receptores son reconocidas por dominios homólogos al dominio 2 de Src (SH2) de proteínas STAT citosólicas monoméricas y se unen a ellas. Las proteínas STAT se acercan así a las JAK y son fosforiladas por las cinasas asociadas al receptor. El dominio SH2 de un monómero de STAT es capaz de unirse a una fosfotirosina en una proteína STAT adyacente. Los dímeros STAT que se generan migran al núcleo, donde se unen a secuencias específicas del ADN en las regiones promotoras de genes que responden a las citocinas y activan la transcripción de genes.

Una cuestión intrigante es cómo se consigue la especificidad de las respuestas frente a muchas citocinas diferentes, dado el número limitado de JAK y STAT usados por los diversos receptores para citocinas. La probable respuesta es que una secuencia única de aminoácidos en los diferentes receptores para citocinas proporcione la base estructural de la unión específica, y por ello de su activación, a diferentes combinaciones de JAK y STAT. Los dominios SH2 de diferentes proteínas STAT se unen selectivamente a fosfotirosinas y aminoácidos situados en los flancos de diferentes receptores para citocinas. Esto es en gran medida responsable de la activación de STAT particulares por varios receptores para citocinas y, por tanto, de la especificidad de las señales producidas por las citocinas. Varios receptores de los tipos I y II para las citocinas son heterodímeros de dos cadenas polipeptídicas distintas, cada una unida a una JAK diferente. Además, dos STAT diferentes pueden heterodimerizar tras la fosforilación. Por tanto, hay una cantidad significativa de diversidad combinatoria en las señales que pueden generarse a partir de un número limitado de proteínas JAK y STAT.

Varias JAK y STAT son relevantes para la enfermedad humana y son dianas de sustancias terapéuticas. Los miembros del subgrupo de la familia del receptor para citocinas del tipo I que usa la cadena γ común (CD132; v. fig. 7-23, *B*) utilizan todos la cinasa JAK3 para transmitir señales. JAK3 es la única cinasa JAK que no se expresa de forma ubicua; su expresión se limita en gran medida a las células inmunitarias y solo se activa por los receptores de citocina que contienen la cadena γ común. Como se expondrá en el capítulo 21, la cadena γ común está codificada por un gen ligado al cromosoma X y las mutaciones de este gen son la causa de la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (X-SCID). Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen que codifica JAK3 contribuyen a crear un fenotipo parecido. Los receptores para citocina del tipo I de la familia de la IL-6 (v. fig. 7-23, *B*) usan JAK2 para activar a STAT3. Otras citocinas diversas también activan a STAT3. Como se expone en los capítulos 4 y 10, las señales generadas por IL-6 contribuyen a la inflamación tanto en

el contexto de la inmunidad innata como en la generación de respuestas $T_H17$. Las mutaciones negativas dominantes heterocigóticas en STAT3 son una de las causas del síndrome de la hipergammaglobulinemia E, también llamado síndrome de Job, una inmunodeficiencia asociada a defectos en las respuestas $T_H17$ (v. capítulo 21). Las mutaciones activadoras en STAT3 son características de las leucemias de linfocitos granulares grandes en las que hay expansiones de linfocitos NK o de linfocitos T $CD8^+$. En general, las mutaciones en línea germinal con pérdida de función de ciertas JAK y STAT contribuyen a síndromes por inmunodeficiencia primaria, y las mutaciones somáticas activadoras de las STAT se asocian a un anfitrión con neoplasias malignas. Se han obtenido antagonistas de JAK para el tratamiento de algunas leucemias que tienen mutaciones en esta vía, y de forma más reciente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide.

Las citocinas activan vías transmisoras de señales y factores de transcripción además de las JAK y las STAT. Por ejemplo, la cadena β del receptor para la IL-2 activa las vías de la cinasa MAP dependientes de Ras que pueden participar en la transcripción de genes y la estimulación del crecimiento. Otros receptores para citocinas pueden activar de una forma análoga otras vías de transmisión de señales en concierto con las vías JAK-STAT para desencadenar respuestas biológicas a las citocinas.

Se han identificado varios mecanismos de regulación negativa de las vías de JAK-STAT. Las proteínas llamadas supresores de las señales de las citocinas (SOCS, del inglés *suppressors of cytokine signaling*) pueden identificarse por la presencia de un dominio SH2 y una región C terminal conservada de 40 aminoácidos llamada caja SOCS. Las proteínas SOCS sirven de adaptadores para la actividad de la E3-ligasa de múltiples subunidades. Pueden unirse a STAT y JAK activadas, y las E3-ligasas estrechamente asociadas pueden ubicuitinar a las JAK y los STAT, con lo que los dirige a su degradación en el proteasoma. Las concentraciones de la proteína SOCS pueden regularlas ligandos para TLR, las propias citocinas y otros estímulos. En esta vía, las SOCS sirven de inhibidores de la activación de las células mediadas por citocinas. Otros inhibidores de las señales de JAK-STAT son tirosina fosfatasas, como SHP-1 y SHP-2, que pueden desfosforilar y, por tanto, desactivar moléculas de JAK. Otra familia de proteínas inhibidoras, llamadas proteínas inhibidoras de STAT activado (PIAS, del inglés *protein inhibitors of activated STAT*), se une a STAT fosforiladas e impide su interacción con el ADN. Se sabe que las proteínas PIAS también interactúan con otros factores de transcripción asociados a las señales de las citocinas y bloquean su función, como NF-κB y SMAD (factores de transcripción situados en sentido 3' de los miembros de la familia del receptor para el TGF-β).

## Vías de activación del NF-κB

***El NF-κB es un factor de transcripción que desempeña una función central en la inflamación, la activación del linfocito, la supervivencia celular y la formación de órganos linfáticos secundarios.*** También es un actor importante en el desarrollo del linfocito y en la patogenia de muchos cánceres, como las neoplasias malignas derivadas de linfocitos activados. Al NF-κB lo activan muchas citocinas y estímulos del TLR y el reconocimiento del antígeno, y se expone aquí como el prototipo de factor de transcripción con funciones fundamentales en las inmunidades innata y adaptativa.

Hay cinco proteínas NF-κB. El dominio que es común a todas las proteínas NF-κB es un dominio de unión al ADN llamado dominio homólogo a Rel. Para que se active un factor de transcripción, debe unirse al ADN y contener un dominio de activación que pueda facilitar el inicio de la transcripción. Tres proteínas NF-κB tienen dominios homólogos a Rel y dominios de activación. Son p65/RelA, RelB y c-Rel. Las proteínas NF-κB1/p50 y NF-κB2/p52 contienen un dominio homólogo a Rel que se une al ADN, pero carece de dominios de activación. El NF-κB1 forma habitualmente heterodímeros activos con p65/RelA o con c-Rel, y estos heterodímeros suelen considerarse heterodímeros NF-κB «canónicos» (fig. 7-26). Los heterodímeros NF-κB canónicos residen en el citosol unidos a un inhibidor de NF-κB llamado **IκBα.** Los heterodímeros NF-κB canónicos los activan varios receptores transductores de señales que dirigen la inflamación o la activación del linfocito.

Como hemos señalado antes en este capítulo, el TLR, el BCR, el TCR y muchos receptores para citocinas del TNF y de la familia IL-1R activan el NF-κB, y examinaremos la vía común implicada en las señales activadoras transmitidas por el NF-κB canónico. Esta vía del NF-κB induce el marcado y degradación de IκBα, lo que permite al factor de transcripción NF-κB heterodimérico desinhibido migrar al núcleo. La mayoría de los receptores que activan al NF-κB lo hacen induciendo esta vía. Son necesarios dos tipos muy diferentes de poliubicuitinación para activar el NF-κB canónico. Hay algunos pasos comunes en la vía canónica que se aplican a todas las señales procedentes de pasos en sentido 5' en la transmisión de la señal.

- Las señales producidas en sentido 5' llevan a la activación de un tipo único de ubicuitina E3-ligasa que puede añadir una cadena de ubicuitina del tipo lisina 63 a una proteína llamada NEMO o IKKγ, que es una subunidad no catalítica de un complejo enzimático trimérico llamado complejo cinasa IκB (IKK). Este complejo contiene otras dos subunidades, llamadas IKKα e IKKβ, ambas con la capacidad de convertirse en serina/treonina cinasas activas. La ubicuitinación de NEMO permite que una cinasa en sentido 5' active IKKβ.
- La IKKβ activa fosforila la proteína inhibidora unida a NF-κB, IκBα, en dos serinas específicas, y así marca esta proteína para su ubicuitinación en la lisina 48.
- La IκBα poliubicuitinada se dirige al proteasoma para su degradación, y el heterodímero NF-κB canónico queda entonces libre para entrar en el núcleo (v. fig. 7-26).

Hemos expuesto antes cómo las señales producidas por el TCR y el BCR contribuyen a la activación de PKC-θ y PKC-β, respectivamente. Estas PKC pueden fosforilar una proteína llamada CARMA1, que forma un complejo con dos proteínas denominada Bcl-10 y MALT1. El complejo CARMA1/MALT1/Bcl-10 puede contribuir a la activación de una ubicuitina E3-ligasa del tipo lisina 63 llamada TRAF6. TRAF6 activa puede activar a su vez TAK1 y también añadir una ubicuitina en la lisina 63 a NEMO, lo que facilita la activación de IKKβ. El TLR y el IL-1R también activan TRAF6 para iniciar la activación de IKK. Muchos miembros de la familia del receptor para el TNF, incluido el receptor para el TNF y el CD40, pueden activar las señales del NF-κB canónico a través de la activación de otras proteínas TRAF, como TRAF2, TRAF3 y TRAF5.

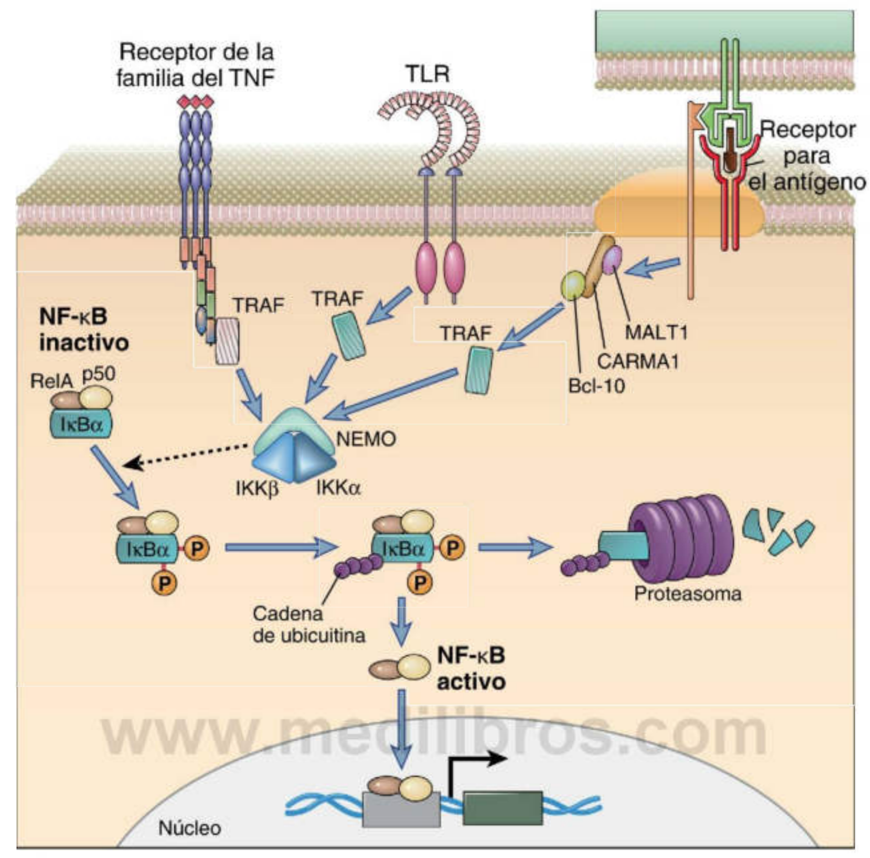



**FIGURA 7-26 La vía del NF-κB canónico.** Los receptores para el antígeno activan PKC específicas, que activan el complejo CARMA1/Bcl-10/MALT1, lo que, a su vez, contribuye a la inducción de una TRAF E3-ligasa que puede poliubicuitinizar NEMO/IKKγ, un componente del complejo cinasa IκB (IKK); esto forma cadenas de ubicuitina en la lisina 63. Todo ello conduce a la fosforilación y activación de IKKβ por una cinasa situada en sentido 5'. IKKβ fosforila al inhibidor de NF-κB (IκBα) y lo dirige para su poliubicuitinación en la lisina 48 y su degradación en el proteasoma. La degradación de IκBα provoca la entrada del NF-κB activo en el núcleo. TLR, los miembros de la familia IL-1R y muchos miembros de la familia del receptor para el TNF activan miembros de la familia TRAF, que pueden activar esta vía.



Los heterodímeros de NF-κB2 y RelB constituyen una forma «no canónica» de NF-κB, y estos heterodímeros se activan por una vía separada de transmisión de señales que es particularmente importante en el desarrollo de los órganos linfáticos y la supervivencia de los linfocitos B vírgenes. Los dos receptores clave que inducen la vía del NF-κB no canónica o alternativa, el LTβR (receptor para la linfotoxina β) y el BAFFR (receptor para BAFF), activan un complejo similar a IKK que contiene homodímeros IKKα. Esto lleva a la ubicuitinación y degradación de una parte del dímero NF-κB2–RelB y a la liberación de la proteína activa.

## RESUMEN

- Los receptores transductores de señales, localizados habitualmente en la superficie celular, suelen iniciar señales en el citosol, seguidas de una fase nuclear en la que se altera la expresión de los genes.
- Muchos tipos diferentes de receptores transductores de señales contribuyen a las inmunidades innata y adaptativa, y la categoría más destacada son los receptores inmunitarios que pertenecen la familia de receptores en la que tirosina cinasas diferentes al receptor fosforilan

estructuras ITAM que contienen tirosinas en las colas citoplásmicas de las proteínas del complejo receptor.
- Algunos de los otros tipos de receptores con interés en la inmunología son los de la familia de tirosina cinasa de receptores, los receptores nucleares, los receptores serpentina acoplados a la proteína G heterotriméricos y los receptores de la familia Notch.
- Los receptores para el antígeno de los linfocitos T y B, así como los receptores Fc para la Ig, son miembros de la familia de receptores inmunitarios.
- Los receptores para el antígeno pueden producir una amplia variedad de señales, dependiendo de la afinidad y la valencia del antígeno que puede reclutar un número diferente de ITAM.
- Los correceptores, como el CD4 o el CD8 en los linfocitos T y el CD21 (CR2) en los linfocitos B, potencian las señales generadas por los receptores para el antígeno. Los correceptores se unen al mismo complejo antigénico que está reconociendo el receptor para el antígeno.
- Las señales procedentes de los receptores para el antígeno las pueden atenuar receptores inhibidores.
- El complejo TCR está compuesto de las cadenas α y β del TCR, que contribuyen al reconocimiento del antígeno, y las cadenas con ITAM CD3 γ, δ y ε, así como del homodímero ζ. Las cadenas CD3 contienen un ITAM cada una, mientras que cada cadena ζ contiene tres ITAM.
- La unión del TCR a su ligando da lugar a la fosforilación de las tirosinas del ITAM del CD3 y ζ por las cinasas de la familia Src, y al reclutamiento de ZAP-70 en el fosfo-ITAM, de modo que cada dominio SH2 de ZAP-70 se une a una tirosina fosforilada de la ITAM.
- La ZAP-70 activada fosforila tirosinas situadas en adaptadores, y se reclutan enzimas situadas en sentido 3′ en el señalosoma.
- Las enzimas que median el intercambio de GTD por GTP en proteínas G pequeñas como Ras y Rac ayudan a iniciar las vías de la cinasa MAP. Estas vías conducen a la inducción o activación de factores de transcripción, como Jun y Fos, componentes del factor de transcripción AP-1.
- La activación de PLCγ1 lleva la liberación del IP3 del PIP2, y el IP3 induce la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. La pérdida de calcio de los depósitos intracelulares facilita la apertura de CRAC, un canal operado por el depósito situado en la superficie celular que mantiene elevadas las concentraciones intracelulares de calcio. El calcio se une a la calmodulina y activa proteínas situadas en sentido 3′, como la calcineurina, una fosfatasa que facilita la entrada del factor de transcripción NFAT en el núcleo.
- Cuando la PLCγ1 libera IP3 de PIP2, se genera diacilglicerol en la membrana. El DAG puede activar la PKC-θ, que, entre otras cosas, puede contribuir a la activación del NF-κB.
- Una lípido cinasa llamada PI3-cinasa convierte el PIP2 en PIP3. El PIP3 puede reclutar y activar proteínas que contienen el dominio PH en la membrana plasmática. El PIP3 activa Itk en los linfocitos T y Btk en los linfocitos B. Activa PDK1, una cinasa que puede fosforilar una cinasa situada en sentido 3′ llamada Akt, que media la supervivencia celular.
- Los receptores para los coestimuladores inician señales separadas de los receptores para el antígeno, pero las señales producidas en los receptores para el antígeno y los receptores para los coestimuladores realizan una acción sinérgica en el núcleo. El principal receptor para los coestimuladores en los linfocitos T es el CD28.
- La señal del linfocito T puede inhibirse con fosfatasas, que pueden reclutar los receptores inhibidores como CTLA-4 y PD-1.
- La señal del linfocito T también se atenúa con ubicuitina E3-ligasas, que pueden contribuir a la monoubicuitinación y la degradación lisosómica de proteínas señal activadas.
- El receptor del linfocito B se compone de la inmunoglobulina unida a la membrana y de un heterodímero Igα e Igβ unido por enlaces disulfuro asociado. La Igα y la Igβ contienen estructuras ITAM en sus colas citoplásmicas. Las vías de transmisión de señales ligadas al BCR son bastante parecidas a las vías de transmisión de señales en sentido 3′ del TCR.
- La atenuación de las señales del receptor inmunitario en los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos NK, entre otros, está mediada por receptores inhibidores, que contienen con frecuencia estructuras tirosínicas inhibidoras o ITIM en sus colas citoplásmicas.
- Otro importante mecanismo de atenuación de la señal consiste en la ubicuitinación de proteínas transmisoras de señales por las E3 ubicuitina ligasas.
- Los receptores para citocinas pueden dividirse en unas pocas categorías amplias en función de consideraciones estructurales y mecanismos de transmisión de señales.
- Muchos receptores para citocinas usan tirosina cinasas diferentes al receptor llamadas JAK para fosforilar factores de transcripción llamados STAT.
- Algunos receptores para citocinas, como los de la familia del receptor para el TNF, activan vías transmisoras de señales del NF-κB canónico y no canónico.
- Las señales del NF-κB canónico se activan en sentido 3′ de muchos receptores, como la familia del receptor para el TNF, los TLR y los miembros de la familia del IL-1R, y de los receptores para el antígeno. La vía participa en la activación de IKKβ en el complejo IKK, la fosforilación del inhibidor IκBα por el IKKβ activado, la ubicuitinación y degradación en el proteasoma de IκBα y el transporte de NF-κB al núcleo.



## LECTURAS RECOMENDADAS

### Transmisión de señales por los receptores inmunitarios

Call ME, Wucherpfennig KW: Common themes in the assembly and architecture of activating immune receptors, *Nature Reviews Immunology* 7:841-850, 2007.

Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL: SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity, *Annual Review of Immunology* 29:665-705,2011.

Vallabhapurapu S, Karin M: Regulation and function of NF-κB transcription factors in the immune system, *Annual Review of Immunology* 27:693-733, 2009.

Yuan JS, Kousis PC, Suliman S, Visan I, Guidos CJ: Functions of notch signaling in the immune system: consensus and controversies, *Annual Review of Immunology* 28:343-365, 2010.

## Estructura y transmisión de señales del receptor del linfocito T

Brownlie RJ, Zamoyska R: T cell receptor signaling networks: branched, diversified, and bonded, *Nature Reviews Immunology* 13:257-269, 2013.

Burkhardt JK, Carrizosa E, Shaffer MH: The actin cytoskeleton in T cell activation, *Annual Review of Immunology* 26:233-259, 2008.

Fooksman DR, Vardhana S, Vasiliver-Shamis G, Liese J, Blair DA, Waite J, Sacristan C, Victora GD, Zanin-Zhorov A, Dustin ML: Functional anatomy of T cell activation and synapse formation, *Annual Review of Immunology* 28:79-105, 2010.

Gallo EM, Cante-Barrett K, Crabtree GR: Lymphocyte calcium signaling from membrane to nucleus, *Nature Immunology* 7:25-32, 2006.

Hogan PG, Lewis RS, Rao A: Molecular basis of calcium signaling in lymphocytes: STIM and ORAI, *Annual Review of Immunology* 28:491-533, 2010.

Kuhns MS, Davis MM, Garcia KC: Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex, *Immunity* 24:133-139, 2006.

MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC: Metabolic regulation of T lymphocytes, *Annual Review of immunology* 31:259-283, 2013.

Okkenhaug K: Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells, *Annual Review of immunology* 31:675-704, 2013.

Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH, Jones RG: Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function, *Science* 342:1242454, 2013.

Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA: How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors, *Annual Review of Immunology* 24:419-466, 2006.

Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS: T cell activation, *Annual Review of Immunology* 27:591-619, 2009.

van der Merwe P, Dushek O: Mechanisms for T cell receptor triggering, *Nature Reviews Immunology* 11:47-55, 2011.

Waickman AT, Powell JD: Mammalian target of rapamycin integrates diverse inputs to guide the outcome of antigen recognition in T cells, *Journal of Immunology* 188:4721-4729, 2012.

## Estructura y transmisión de señales del receptor del linfocito B

Harwood NE, Batista FD: Early events in B cell activation, *Annual Review of Immunology* 28:185-210, 2010.

Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y: B cell signaling and fate decision, *Annual Review of Immunology* 28:21-55, 2010.

## Atenuación de la señal en los linfocitos

Acuto O, Bartolo VD, Michel F: Tailoring T-cell receptor signals by proximal negative feedback mechanisms, *Nature Reviews Immunology* 8:699-712, 2008.

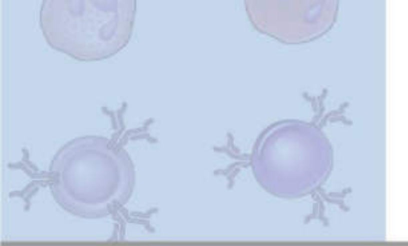
Pao LI, Badour K, Siminovitch KA, Neel BG: Nonreceptor protein-tyrosine phosphatases in immune cell signaling, *Annual Review of Immunology* 25:473-523, 2007.

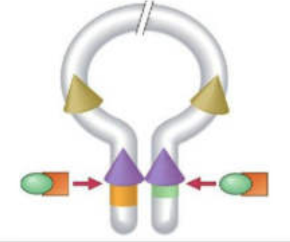
Smith KG, Clatworthy MR: FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications, *Nature Reviews Immunology* 10:328-343, 2010.

Sun SC: Deubiquitylation and regulation of the immune response, *Nature Reviews Immunology* 8:501-511, 2008.

## Receptores para las citocinas

O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer, *New England Journal of Medicine* 368:161-170, 2013.







CAPÍTULO

8

# Desarrollo del linfocito y reordenamiento del gen del receptor para el antígeno



Los linfocitos expresan una gran diversidad de receptores para el antígeno capaces de reconocer una amplia variedad de sustancias extrañas. Esta diversidad se genera durante el desarrollo de los linfocitos B y T maduros a partir de células precursoras que no expresan receptores para el antígeno y no pueden reconocer y responder a los antígenos. El proceso por el cual los progenitores del linfocito en el timo y la médula ósea se diferencian en linfocitos maduros que pueblan los tejidos linfáticos periféricos se llama **desarrollo del linfocito** o **maduración del linfocito.** (Los términos desarrollo y maduración se usan de forma intercambiable en este contexto.) El mayor grupo de receptores para el antígeno distintos —y por lo tanto de especificidades distintas— expresados por los linfocitos B y T aparece durante la maduración de estas células. La maduración empieza con señales procedentes de receptores de la superficie celular que tienen dos funciones principales: promueven la proliferación de los progenitores e inician el reordenamiento de los genes del receptor específico para el antígeno. El reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno es un acontecimiento clave en el compromiso de una célula progenitora en la línea de los linfocitos T o B.

Comenzaremos este capítulo considerando el proceso del compromiso en las líneas de los linfocitos B y T, y expondremos algunos principios y mecanismos comunes en el desarrollo de los linfocitos B y T. A esto le seguirá una descripción de procesos que son únicos en el desarrollo de los linfocitos B y, después, de los que son únicos en el desarrollo de los linfocitos T.



## GENERALIDADES DEL DESARROLLO DEL LINFOCITO

La maduración de los linfocitos B y T implica una serie de acontecimientos que ocurren en los órganos linfáticos generadores (fig. 8-1). Estos acontecimientos son los siguientes:

- El ***compromiso de las células progenitoras*** en la línea de linfocitos B o T.
- La ***proliferación*** de las células progenitoras y comprometidas inmaduras en estadios tempranos del desarrollo, lo que proporciona una gran reserva de células que pueden generar linfocitos útiles.
- El ***reordenamiento secuencial y ordenado de los genes del receptor para el antígeno*** y la expresión de los receptores proteínicos para el antígeno. (Los términos reordenamiento y recombinación se utilizan de forma intercambiable.)
- ***Acontecimientos enfocados a la selección*** que conservan las células que han producido un receptor para el antígeno correcto y eliminan las posibles células dañinas que reconocen con fuerza antígenos propios. Estos puntos de control durante el desarrollo aseguran la maduración y la entrada en el sistema inmunitario periférico de los linfocitos que expresan receptores funcionales con especificidades útiles.
- ***La diferenciación de los linfocitos B y T en subpoblaciones con funciones y fenotipos maduros***. Los linfocitos B evolucionan a linfocitos foliculares, de la zona marginal y B-1, y los linfocitos T evolucionan a linfocitos T αβ $CD4^+$ y $CD8^+$, linfocitos NKT y linfocitos T γδ. Las funciones especializadas de estas diferentes poblaciones de linfocitos se expondrán en capítulos posteriores.

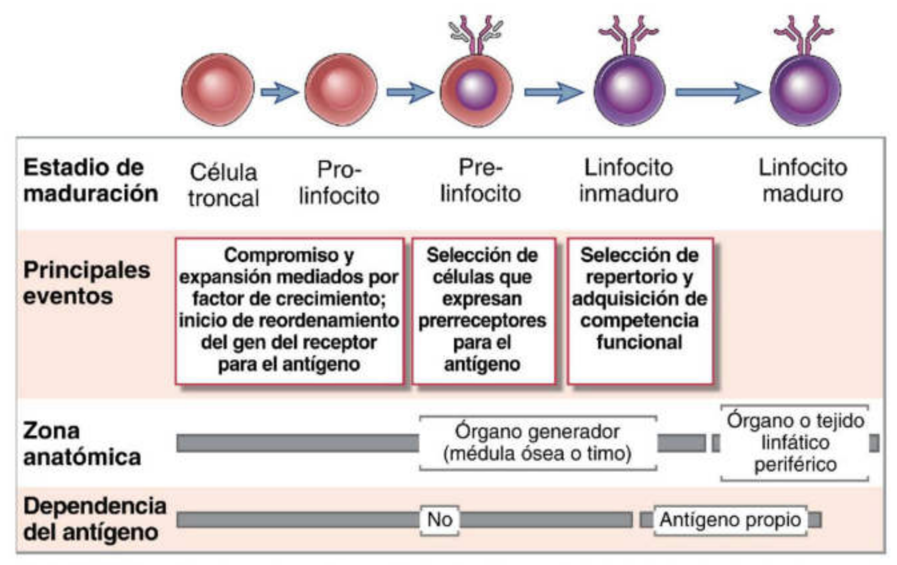



**FIGURA 8-1 Estadios de maduración del linfocito.** El desarrollo de los linfocitos B y T implica la secuencia de estadios madurativos mostrada. Se ilustra la maduración del linfocito B, pero los estadios básicos de maduración del linfocito T son similares.



## Compromiso en las líneas de los linfocitos B y T y proliferación de progenitores

***Las células troncales pluripotentes en la médula ósea y el hígado fetal, denominadas células troncales hematopoyéticas (HSC, del inglés* hematopoietic stem cells*), dan lugar a todas las líneas de células sanguíneas, incluidos los linfocitos.*** Las HSC maduran en progenitores linfoides que pueden dar lugar a linfocitos B, linfocitos T, células linfocíticas innatas y algunas células dendríticas (fig. 8-2). La maduración de los linfocitos B a partir de progenitores comprometidos en esta línea ocurre, sobre todo, en la médula ósea y, antes del nacimiento, en el hígado fetal. Las células troncales derivadas del hígado fetal dan lugar sobre todo a un tipo de linfocito B llamado linfocito B-1, mientras que las HSC derivadas de la médula ósea dan lugar a la mayoría de los linfocitos B circulantes (linfocitos B foliculares) así como un subgrupo de linfocitos B llamados linfocitos B de la zona marginal. Los precursores de los linfocitos T abandonan el hígado fetal antes del nacimiento y la médula ósea en fases más avanzadas de la vida, y circulan hasta el timo, donde completan su maduración. La mayoría de los linfocitos T, que son linfocitos T αβ, derivan de HSC de la médula ósea; la mayoría de los linfocitos T γδ surgen de HSC del hígado fetal. En general, los linfocitos B y T que se generan al principio de la vida fetal tienen receptores para el antígeno menos diversos. A pesar de sus diferentes localizaciones anatómicas, los primeros acontecimientos madurativos de los linfocitos B y T son, en esencia, similares.

***El compromiso en la línea B o T depende de instrucciones recibidas de varios receptores de la superficie celular, que inducen reguladores específicos de la transcripción, que, a su vez, dirigen un progenitor linfoide común para que asuma específicamente el destino de un linfocito B o T.*** Los receptores de la superficie celular y los factores de transcripción que contribuyen a este compromiso inducen la expresión de las proteínas implicadas en el reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno, descritas más adelante, y haciendo accesibles a estas proteínas a los *loci* génicos particulares del receptor para el antígeno. En el caso de los linfocitos B en desarrollo, el *locus* de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (Ig), originalmente en una configuración cromatínica inaccesible, se abre de forma que se hace accesible a las proteínas que mediarán el reordenamiento y la expresión génicos de Ig. En los linfocitos T αβ en desarrollo, el *locus* génico β del receptor del linfocito T (TCR) es el primero que se hace accesible. Además de los genes implicados en el proceso del reordenamiento génico del receptor para el antígeno, en este estadio se expresan los genes que dirigen la diferenciación adicional de los linfocitos T y B.

***Diferentes grupos de factores de transcripción dirigen el desarrollo de las líneas de linfocitos B y T a partir de precursores que no están comprometidos*** (v. fig. 8-2). Los factores de transcripción Notch-1 y GATA comprometen a los linfocitos en el desarrollo en la línea del linfocito T. La familia Notch de proteínas son moléculas de superficie celular que se escinden mediante proteólisis cuando interactúan con ligandos específicos situados en las células vecinas. Las porciones intracelulares escindidas de las proteínas Notch migran al núcleo y modulan la expresión de genes diana específicos. Notch-1 se activa en las células progenitoras linfocíticas y junto con GATA3 induce la expresión de varios genes necesarios para un mayor desarrollo de los linfocitos T αβ. Algunos de estos genes codifican componentes del pre-TCR y de proteínas necesarias para la recombinación V(D)J, que se describirá después. Los factores de transcripción EBF, E2A y Pax-5 inducen la expresión de genes necesarios para el desarrollo del linfocito B. Entre ellos están los genes que codifican las proteínas Rag-1 y Rag-2, los sustitutos de cadenas ligeras y las proteínas Igα

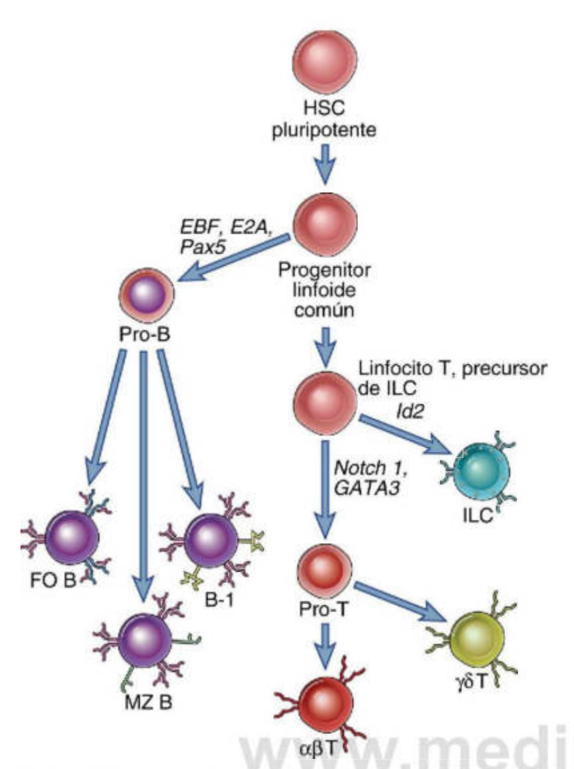



**FIGURA 8-2 Las células troncales pluripotentes dan lugar a líneas B y T distintas.** Las células troncales hematopoyéticas (HSC) dan lugar a diferentes progenitores de varios tipos de células sanguíneas. Una de estas poblaciones progenitoras *(mostrada aquí)* se llama progenitor linfoide común (CLP). Los CLP dan lugar, sobre todo, a linfocitos B y T, pero también pueden contribuir a los linfocitos NK y a algunas células dendríticas *(no mostrado aquí)*. Los prolinfocitos B pueden diferenciarse finalmente en linfocitos B foliculares (FO), linfocitos B de zona marginal (MZ) y linfocitos B-1. Los prolinfocitos T pueden comprometerse en las líneas de linfocitos T αβ o γδ. El compromiso en diferentes líneas está dirigido por varios factores de transcripción, que se indican en cursiva. *ILC*, células linfocíticas innatas.

e Igβ que contribuyen a generar las señales del receptor del prelinfocito B y el receptor del linfocito B. El papel de estos receptores en el desarrollo del linfocito B se considerará más adelante en este capítulo.

***Durante el desarrollo de los linfocitos B y T, las células progenitoras comprometidas proliferan en primer lugar en respuesta a citocinas y después en respuesta a señales generadas por un prerreceptor para el antígeno que selecciona a las células que han reordenado con éxito el primer grupo de genes del receptor para el antígeno.*** La proliferación asegura la generación de una gran reserva de células progenitoras para proporcionar finalmente un repertorio muy diverso de linfocitos maduros específicos frente al antígeno. En los roedores, la citocina interleucina 7 (IL-7) dirige la proliferación de los progenitores de los linfocitos T y B; en los seres humanos, la IL-7 es necesaria para la proliferación de los progenitores de los linfocitos T, pero no de los progenitores de la línea B. La IL-7 la producen las células estromales de la médula ósea y las células epitelioides y otras células del timo. Los ratones con mutaciones dirigidas en el gen de la IL-7 o del receptor para la IL-7 muestran una maduración defectuosa de los precursores de los linfocitos más allá de los primeros estadios y, como resultado de ello, profundas deficiencias de los linfocitos B y T maduros. Las mutaciones en la cadena γ común, una proteína que comparten los receptores para varias citocinas incluidas la IL-2, la IL-7 y la IL-15 entre otras, dan lugar a una inmunodeficiencia en los seres humanos llamada **inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (X-SCID)** (v. capítulo 21). Esta enfermedad se caracteriza por un bloqueo en el desarrollo de los linfocitos T y NK y un desarrollo normal del linfocito B, lo que refleja la necesidad de la IL-7 para el desarrollo del linfocito T en los seres humanos y de la IL-15 para el del linfocito NK.

La mayor expansión proliferativa de los precursores del linfocito se produce después de un reordenamiento satisfactorio de los genes que codifican una de las dos cadenas del receptor para el antígeno de los linfocitos T o B, lo que produce un prerreceptor para el antígeno (que se describirá después). Las señales generadas por los prerreceptores para el antígeno son responsables de una mayor expansión de los linfocitos en desarrollo que citocinas como la IL-7.

## Epigenética, micro-ARN y desarrollo del linfocito

***Muchos acontecimientos nucleares en el desarrollo del linfocito están regulados por mecanismos epigénicos.*** La epigenética se refiere a los mecanismos que controlan la expresión génica (así como el reordenamiento de los genes en los linfocitos en desarrollo) y que están más allá de la secuencia real del ADN de los genes individuales. El ADN está en los cromosomas muy unido a las histonas y a proteínas diferentes a las histonas, formando lo que se conoce como cromatina. El ADN de la cromatina se enrolla alrededor de un núcleo proteínico de octámeros de histona, formando estructuras llamadas nucleosomas, que pueden estar bien separados de otros nucleosomas o unidos muy estrechamente. La cromatina puede estar por tanto en forma de estructuras muy holgadas, llamada eucromatina, donde los genes están disponibles y se transcriben, o en forma de estructuras muy apretadas llamadas heterocromatina en la que los genes se mantienen en un estado silenciado. La organización estructural de las porciones de los cromosomas varía por tanto en diferentes células, lo que deja ciertos genes disponibles para que se unan factores de transcripción mientras que en otras células estos mismos genes pueden no estar disponibles para los factores de transcripción.

Los mecanismos que ponen o no a disposición los genes en la cromatina se consideran mecanismos epigénicos. Entre ellos están la metilación del ADN en ciertas citocinas que generalmente silencia los genes, las modificaciones posteriores a la traducción de las colas de la histona de los nucleosomas (p. ej., acetilación, metilación y ubicuitinación) que pueden volver a los genes activos o inactivos dependiendo de la histona modificada y de la naturaleza de la modificación, la reestructuración activa de la cromatina por máquinas proteínicas llamadas complejos reestructuradores que pueden potenciar o suprimir la expresión génica y el silenciamiento de la expresión génica mediante ARN no codificadores.

Varios componentes cruciales del desarrollo del linfocito están regulados por mecanismos epigénicos.

- Las modificaciones de la histona en los *loci* del gen del receptor para el antígeno son necesarias para reclutar proteínas que median la recombinación génica con el fin de formar genes funcionales del receptor para el antígeno.

- El compromiso en la línea CD4 o CD8 durante el desarrollo del linfocito T depende de mecanismos epigénicos que silencian la expresión del gen del CD4 en los linfocitos T $CD8^{+}$. El silenciamiento implica modificaciones de la cromatina que sitúan al gen del CD4 en un estado de heterocromatina inaccesible.
- En el capítulo 7 expusimos los micro-ARN (miARN) en el contexto de la activación del linfocito T. Ellos contribuyen también de forma significativa a modular la expresión de genes y proteínas durante el desarrollo. Como se mencionó en el capítulo 7, Dicer es una enzima clave en la generación de miARN. La eliminación de Dicer en la línea T da lugar a una pérdida preferente de linfocitos T reguladores y al consiguiente desarrollo de un fenotipo autoinmune similar al observado sin FoxP3 (que se expondrá en los capítulos 15 y 21). La pérdida de Dicer en la línea B bloquea la transición de prolinfocito B al prelinfocito B (lo que se expondrá con mayor detalle en los apartados que siguen), sobre todo por permitir la apoptosis de los prelinfocitos B. Los miembros de una familia específica de miARN, la familia miR17-92, desempeñan una función clave en la evitación de la muerte por apoptosis de los prelinfocitos B mediante la inhibición directa de la expresión de Bim, una proteína proapoptósica de la familia de Bcl-2, y también mediante la inhibición de la expresión de PTEN, una fosfatasa del inositol que contribuye positivamente a la inducción de la expresión de Bim. Los estudios de eliminación de genes han revelado que otros miARN específicos participan también en otros pasos del desarrollo de los linfocitos B y T.



## Reordenamiento génico y expresión del receptor para el antígeno

***El reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno es el acontecimiento clave en el desarrollo del linfocito que es responsable de la generación de un repertorio diverso.*** Como mencionamos en el capítulo 7, cada clon de linfocitos B o T produce un receptor para el antígeno con una estructura única que se une al antígeno. En cualquier sujeto, puede haber $10^{7}$ o más clones diferentes de linfocitos B y T, cada uno con un receptor único. La capacidad de cada sujeto de generar estos repertorios de linfocitos enormemente diversos ha evolucionado de una forma que no exige el mismo número elevado de genes diferentes del receptor para el antígeno; de otra forma, una gran proporción del genoma estaría dedicada a codificar el vasto número de moléculas de Ig y TCR. Los genes funcionales del receptor para el antígeno se producen en los linfocitos B inmaduros en la médula ósea y en los linfocitos T inmaduros en el timo por un proceso de reordenamiento génico, que es capaz de generar un gran número de exones que codifiquen la región variable usando una fracción relativamente pequeña del genoma. En cualquier linfocito en desarrollo dado, se selecciona de forma aleatoria uno entre muchos segmentos génicos de la región variable y se une a un segmento de ADN situado en sentido 3'. El reordenamiento del ADN que lleva a la producción de receptores para el antígeno no depende de la presencia de antígenos ni se deja influir por ella. En otras palabras, como la hipótesis de la selección clonal ha propuesto, se generan receptores diversos para el antígeno y se expresan antes del encuentro con los antígenos (v. fig. 1-7). Expondremos más adelante en este capítulo los detalles moleculares del reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno.

## Procesos de selección que modelan los repertorios de los linfocitos B y T

***El proceso de desarrollo del linfocito contiene numerosos pasos intrínsecos, llamados puntos de control, en los que se «evalúa» a las células en desarrollo, y estas continúan madurando solo si se ha completado con éxito un paso previo del proceso.*** Uno de estos puntos de control se basa en la producción satisfactoria de una de las cadenas polipeptídicas de las dos cadenas del receptor para el antígeno, y un segundo punto de control requiere el ensamblaje de un receptor completo. La necesidad de atravesar estos puntos de control asegura que solo se seleccionen para madurar los linfocitos que han completado con éxito el reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno y son, por tanto, funcionales. Después de que se expresen los receptores para el antígeno, operan otros procesos de selección que sirven para eliminar linfocitos autorreactivos que pueden ser perjudiciales y comprometer a las células en desarrollo en líneas particulares. A continuación expondremos los principios generales de estos procesos de selección.

***Los prerreceptores para el antígeno y los receptores para el antígeno producen señales a los linfocitos en desarrollo que son necesarias para la supervivencia de estas células y para su proliferación y maduración continua*** (fig. 8-3). Los prerreceptores para el antígeno, llamados pre-BCR en los linfocitos B y pre-TCR en los linfocitos T, son estructuras generadoras de señales que se expresan durante el desarrollo de los linfocitos B y T y que contienen solo una de las dos cadenas polipeptídicas presentes en un receptor para el antígeno maduro. Los pre-BCR contienen la cadena pesada $\mu$ de la Ig y los pre-TCR contienen la cadena $\beta$ del TCR. Con el fin de expresar las proteínas $\mu$ de la Ig o $\beta$ del TCR, los linfocitos B o T deben sufrir reordenamientos en el gen del receptor para el antígeno. Esto implica la apertura de un *locus* génico particular (como un *locus* génico del TCR en los linfocitos T y un *locus* de Ig en los linfocitos B), y la unión de los segmentos de ADN en este *locus* para generar un gen para un receptor funcional para el antígeno. Durante este proceso, se añaden o eliminan bases de forma aleatoria entre los segmentos génicos que se van a unir, lo que maximiza la variabilidad entre los receptores. En los linfocitos B en desarrollo, el primer gen del receptor para el antígeno que se reordena completamente es el de la cadena pesada de la Ig o el de la cadena pesada de IG (IgH). (Aunque el acuerdo habitual es usar la cursiva para los nombres de los genes, en este capítulo nos referiremos a los genes, los *loci* génicos, los segmentos génicos y los exones sin la cursiva en aras de la sencillez.) En los linfocitos T $\alpha\beta$, la cadena $\beta$ del TCR se reordena en primer lugar. Las células de la línea del linfocito B que reordenan con éxito sus genes de la cadena pesada de Ig expresan la cadena proteínica pesada $\mu$ y ensamblan un prerreceptor para el antígeno conocido como pre-BCR. De forma análoga, los linfocitos T en desarrollo que producen un reordenamiento productivo del gen de la cadena $\beta$ del TCR sintetizan la cadena proteínica $\beta$ del TCR y ensamblan un prerreceptor para el antígeno conocido como pre-TCR. Solo alrededor de uno de cada tres linfocitos B y T en desarrollo que reordena un gen para el receptor para el antígeno consigue un reordenamiento dentro del marco de lectura y es capaz, por tanto, de generar una proteína de la longitud completa adecuada. Si las células hacen reordenamientos fuera del marco de lectura en los *loci* de las cadenas $\mu$ de Ig o $\beta$ del TCR, los prerreceptores para el antígeno no se expresan, las células no reciben las señales de supervivencia necesarias y sufren una muerte celular programada. Los complejos pre-BCR y pre-TCR ensamblados proporcionan señales para la supervivencia, la

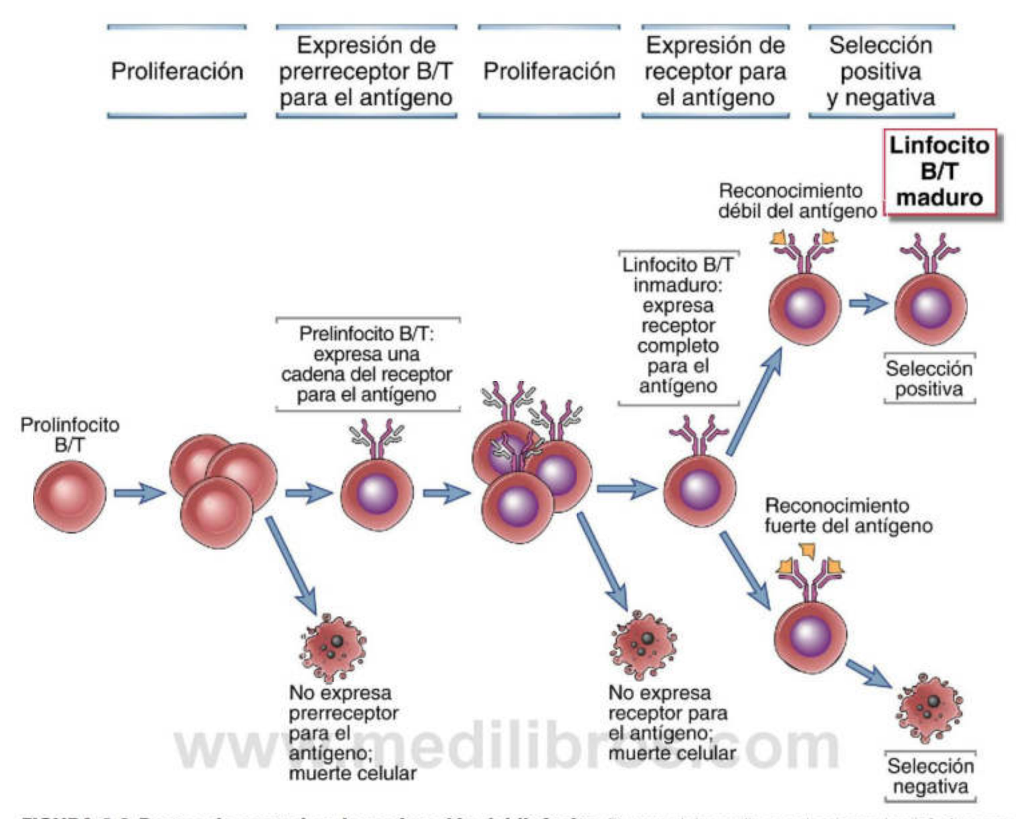





**FIGURA 8-3 Puntos de control en la maduración del linfocito.** Durante el desarrollo se selecciona a los linfocitos que expresan receptores necesarios para la proliferación y maduración continuas con el fin de que sobrevivan, y las células que no expresan receptores funcionales mueren por apoptosis. La selección positiva y la selección negativa conservan a su vez a las células con especificidades útiles. La presencia de múltiples puntos de control asegura que solo las células con receptores útiles completen su maduración.

proliferación, el fenómeno de la exclusión alélica expuesto más adelante, y el posterior desarrollo de las líneas de linfocitos B y T tempranos. De este modo, la expresión del prerreceptor para el antígeno es el primer punto de control durante el desarrollo del linfocito.

***Los linfocitos B y T en desarrollo expresan a continuación receptores para el antígeno completos y son seleccionados para sobrevivir en función de los receptores que pueden o no reconocer.*** Los linfocitos que han atravesado con éxito el punto de control del prerreceptor para el antígeno prosiguen para reordenar y expresar los genes que codifican la segunda cadena del BCR o del TCR y expresan el receptor para el antígeno completo mientras todavía son inmaduros. En esta fase de inmadurez pueden eliminarse células en potencia lesivas que reconocen con fuerza estructuras propias, o se las puede inducir a alterar sus receptores para el antígeno, y pueden conservarse las células que expresan receptores para el antígeno útiles (v. fig. 8-3). Un proceso llamado **selección positiva** facilita la supervivencia de linfocitos potencialmente útiles, y este proceso está ligado al compromiso en una línea, el proceso por el cual se generan subgrupos de linfocitos. En la línea del linfocito T, la selección positiva asegura la maduración de linfocitos T cuyos receptores reconozcan moléculas del MHC propio, y también que la expresión del correceptor apropiado en un linfocito T (CD8 o CD4) se corresponda con el reconocimiento del tipo adecuado de molécula del MHC (MHC de la clase I o MHC de la clase II, respectivamente). Los linfocitos T maduros a cuyos precursores seleccionaron de forma positiva las moléculas del MHC en el timo son capaces de reconocer antígenos peptídicos extraños mostrados por las mismas moléculas del MHC propio en las células presentadoras de antígenos de los tejidos periféricos. En la línea de los linfocitos B, la selección positiva conserva las células que expresan el receptor y está acoplada a la generación de diferentes subgrupos, que se expondrán más adelante.

La **selección negativa** es el proceso que elimina o altera a los linfocitos en desarrollo cuyos receptores para el antígeno se unen con fuerza a antígenos propios presentes en los órganos linfáticos generadores. Los linfocitos B y T en desarrollo son sensibles a la selección negativa durante un período corto después de la expresión por primera vez de los receptores para el antígeno. Los linfocitos T en desarrollo con una alta afinidad por los antígenos propios se eliminan por apoptosis, un fenómeno conocido como **eliminación clonal.** A los linfocitos B inmaduros muy autorreactivos se les puede inducir a realizar nuevos reordenamientos de genes de Ig y así evadir la autorreactividad. Este fenómeno se llama **edición del receptor.** Si la edición falla, los linfocitos B autorreactivos mueren, lo que también se llama eliminación clonal. La selección negativa de linfocitos inmaduros es un mecanismo

importante para mantener la tolerancia a muchos antígenos propios; a esto también se le llama **tolerancia central,** porque surge en los órganos linfáticos centrales (generadores) (v. capítulo 15).

Tras esta introducción, procederemos a realizar una exposición más pormenorizada de la maduración del linfocito, comenzando con el acontecimiento clave en el proceso, el reordenamiento y expresión de los genes del receptor para el antígeno.

## REORDENAMIENTO DE LOS GENES DEL RECEPTOR PARA EL ANTÍGENO EN LOS LINFOCITOS B Y T

***Los genes que codifican receptores diversos para el antígeno de los linfocitos B y T se generan por el reordenamiento en linfocitos individuales de diferentes segmentos génicos de la región variable (V) con segmentos génicos de diversidad (D) y de unión (J, del inglés* joining*).*** Un exón reordenado nuevo para cada gen del receptor para el antígeno se genera fusionando un segmento génico V específico distante situado en dirección 5′ con un segmento situado en dirección 3′ en el mismo cromosoma. Este proceso especializado de reordenamiento génico específico del lugar se llama **recombinación V(D)J.** La aclaración de los mecanismos de reordenamiento del gen del receptor para el antígeno y, por tanto, de la base que subyace a la generación de la diversidad inmunitaria, representa uno de los logros de referencia de la moderna inmunología.

La primera idea sobre cómo podrían formarse millones de receptores para el antígeno diferentes a partir de un ADN codificador limitado en el genoma procede de los análisis de la secuencia de aminoácidos de las moléculas de Ig. Estos análisis demostraron que las cadenas polipeptídicas de muchos anticuerpos diferentes del mismo isotipo compartían secuencias idénticas en sus extremos C terminales (correspondiente a los dominios constantes de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo), pero diferían considerablemente en las secuencias en sus extremos N terminales que corresponden a los dominios variables de las inmunoglobulinas (v. capítulo 5). Contrario a uno de los dogmas centrales de la genética molecular, enunciada como la «hipótesis de un gen-un polipéptido», se propuso en 1965 que cada cadena de anticuerpo está codificada en realidad por al menos dos genes, uno variable y otro constante, y que los dos se combinan físicamente al nivel del ADN o del ARN mensajero (ARNm) para dar lugar finalmente a proteínas de Ig funcionales. La prueba formal de esta hipótesis llegó más de un decenio después cuando Susumu Tonegawa demostró que la estructura de los genes de Ig en las células de un tumor productor de anticuerpos, llamado mieloma o plasmocitoma, era diferente a la de los tejidos embrionarios o los tejidos extralinfáticos no comprometidos en la producción de Ig. Estas diferencias surgen debido a que los segmentos de ADN que están separados dentro de *locus* heredados y codifican cadenas ligeras y pesadas de Ig se acercan y se unen solo en los linfocitos B en desarrollo, y no en otros tejidos o tipos de células. Se encontraron reordenamientos análogos durante el desarrollo del linfocito T en los *loci* que codifican las cadenas polipeptídicas del TCR. El reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno se entiende mejor describiendo, en primer lugar, la organización sin reordenar, o en línea germinal, de los genes de Ig y TCR, y describiendo después su reordenamiento durante la maduración del linfocito.

### Organización en línea germinal de los genes de Ig y del TCR

***Las organizaciones en líneas germinales de los* loci *génicos de las Ig y el TCR son, en esencia, similares y se caracterizan por una segregación espacial de muchas múltiples secuencias que codifican dominios variables y relativamente pocas secuencias que codifican dominios constantes de proteínas del receptor; secuencias distintas de la región variable se unen a secuencias de la región constante en diferentes linfocitos T.*** Describiremos, en primer lugar, los *loci* de las Ig y, después, los *loci* del TCR.

#### *Organización de los* loci *génicos de las Ig*

*Tres loci* separados codifican, respectivamente, todas las cadenas pesadas de Ig, la cadena ligera κ de Ig y la cadena ligera λ de Ig. Cada *locus* está en un cromosoma diferente. La organización de los genes de las Ig humanas se ilustra en la figura 8-4, y la relación entre los segmentos génicos después del reordenamiento respecto a los dominios de cadenas pesadas y ligeras de Ig se muestra en la figura 8-5, *A.* Los genes de Ig se organizan, en esencia, de la misma forma en todos los mamíferos, aunque sus localizaciones cromosómicas y el número y secuencia de diferentes segmentos génicos en cada *locus* pueden variar.

En el extremo 5′ de cada *locus* de Ig hay un grupo genes V (variable), con cada gen V en un grupo de unos 300 pares de bases de longitud. El número de genes V varía considerablemente entre los diferentes *loci* de Ig y entre diferentes especies. Por ejemplo, en los seres humanos hay unos 35 genes V en el *locus* de la cadena ligera κ, unos 30 en el *locus* λ y alrededor de 45 genes V funcionales en el *locus* de la cadena pesada, mientras que en los ratones, el *locus* κ tiene unos 30 genes V, el *locus* de la cadena ligera λ tiene solo dos genes V y el *locus* de la cadena pesada tiene más de 1,000 genes V, de los cuales unos 250 son funcionales. Los segmentos génicos V para cada *locus* están situados a lo largo de secuencias grandes de ADN, de hasta 2,000 kilobases de longitud. Localizado en sentido 5′ a cada segmento V hay un exón líder que codifica los 20 a 30 aminoácidos N terminales de la proteína traducida. Estos aminoácidos son moderadamente hidrófobos y componen el péptido líder (o señal). Las secuencias señal se encuentran en todas las proteínas transmembranarias y secretadas recién sintetizadas, y participan en la guía de los polipéptidos nacientes que están siendo traducidos en los ribosomas unidos a la membrana hacia la luz del retículo endoplásmico. Aquí, las secuencias señal son rápidamente escindidas y no están presentes en las proteínas maduras. En sentido 5′ a cada exón líder hay un gen promotor de V en el que puede iniciarse la transcripción, pero, como se expone más adelante, esto ocurre de forma más eficiente después del reordenamiento.

A distancias variables en sentido 3′ de los genes V hay varios segmentos J (*joining,* unión) que están muy estrechamente ligados a exones de la región constante. Los segmentos J suelen tener 30 a 50 pares de bases de longitud y están separados por secuencias no codificadoras. Entre los segmentos V y J en el *locus* IgH hay segmentos adicionales conocidos como segmentos D (*diversity,* diversidad). En los *loci* de la cadena ligera de Ig no se encuentran segmentos D. Como en los genes V, el número de genes J y D varía en diferentes *loci* de Ig y en diferentes especies.

Cada *locus* de Ig tiene una disposición y número diferente de genes de la región C. En los seres humanos, el *locus* de la cadena ligera de Ig κ tiene un solo gen C ($C_{\kappa}$) y el *locus* de la cadena ligera λ tiene cuatro genes C funcionales ($C_{\lambda}$). El *locus* de la cadena pesada de Ig tiene nueve genes C ($C_H$), dispuestos en tándem,

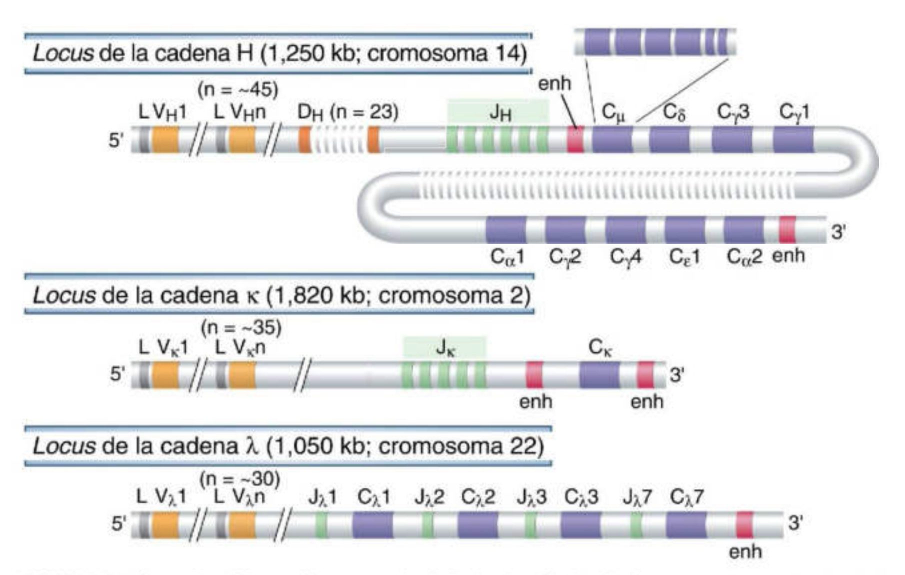



**FIGURA 8-4 Organización en línea germinal de los *loci* de las Ig humanas.** Se muestran los *loci* humanos de la cadena pesada, la cadena ligera κ y la cadena ligera λ. Solo se muestran los genes funcionales; los seudogenes se han omitido para simplificar la imagen. Los exones y los intrones no se dibujan a escala. Cada gen $C_H$ se muestra como un solo recuadro, pero está compuesto de varios exones, como se ilustra para $C_\mu$. Los segmentos génicos están indicados como sigue: *C*, constante; *D*, diversidad; *enh*, potenciador; *J*, unión; *L*, líder (llamado a menudo secuencia señal); *V*, variable. En esta figura y en las siguientes las estructuras tubulares muestran segmentos bicatenarios de cromosomas con los extremos 5' y 3' referidos a las cadenas codificadoras.

que codifican las regiones C de nueve isotipos y subtipos diferentes de Ig (v. capítulo 5). Los genes $C_\kappa$ y $C_\lambda$ están compuestos cada uno de un solo exón que codifica todo el dominio C de las cadenas ligeras. Por el contrario, cada gen $C_H$ está compuesto de cinco o seis exones. Tres o cuatro exones (cada uno de tamaño similar a un segmento génico V) codifican un dominio $C_H$ de cadena pesada de Ig y dos exones más pequeños codifican los extremos carboxilo terminales de la forma membranaria de cada cadena pesada de Ig, incluidos los dominios transmembranarios y citoplásmico de las cadenas pesadas (v. fig. 8-5, *A*).

En una cadena ligera de Ig (κ o λ), el dominio V está codificado por los segmentos génicos V y J; en la cadena pesada de Ig, el dominio V está codificado por los segmentos génicos V, D y J (v. fig. 8-5, *A*). Todos los aminoácidos que unen los segmentos V y D reordenados y los segmentos D y J, así como las secuencias de los segmentos D y J, componen la tercera región hipervariable (también conocida como región determinante de la complementariedad 3, o CDR3) en el caso de los dominios V de H de Ig y de β del TCR. Las secuencias de unión entre los segmentos V y J reordenados, así como el propio segmento J, componen la tercera región hipervariable de las cadenas ligeras de las Ig. CDR1 y CDR2 están codificadas en el propio segmento génico V en línea germinal. Los dominios V y C de las moléculas de Ig comparten características estructurales, como la estructura terciaria llamada pliegue de Ig. Como expusimos en el capítulo 5, las proteínas que abarcan esta estructura son miembros de la superfamilia de Ig.

Las secuencias no codificadoras de *loci* de Ig desempeñan funciones importantes en la recombinación y expresión de los genes. Como veremos más adelante, las secuencias que dictan la recombinación de diferentes segmentos génicos se encuentran adyacentes a cada segmento codificador en los genes de Ig. También hay promotores del gen V y otros elementos reguladores que actúan en *cis*, como regiones de control del *locus*, potenciadores y silenciadores, que regulan la expresión génica a nivel de la transcripción.

### *Organización de los* loci *del gen del TCR*

*Cada locus* del TCR en línea germinal se dispone de una forma muy parecida a los *loci* Ig descritos anteriormente, con un grupo 5′ de varios segmentos génicos V, seguidos de segmentos D (solo en los *loci* β y δ) y seguidos a su vez de un grupo de segmentos J, todos en sentido 5′ a los genes de la región C (fig. 8-6). En el *locus* β humano hay unos 50 segmentos génicos V, 2 D y 12 J, y en el *locus* α hay 45 segmentos V y 50 J. Los *loci* γ y δ tienen en general menos segmentos génicos que los *loci* α y β, con un total de solo 7 genes V. En sentido 5′ de cada gen V del TCR hay un exón que codifica un péptido líder, y en sentido 5′ a cada exón líder hay un promotor para cada gen V. En las proteínas β y δ del TCR, el dominio V está codificado por los segmentos génicos V, D y J, y en las proteínas α o γ del TCR, el dominio V está codificado por los segmentos génicos V y J. Hay dos genes C en cada uno de los *loci* humanos del TCR β y del TCR γ, cada uno con su propio grupo 5′ asociado de segmentos J, y solo un gen C en cada uno de los *loci* α y γ. Cada gen de la región C del TCR está compuesto de cuatro exones que codifican el dominio Ig de la región C extracelular, una región bisagra corta, el segmento transmembranario y la cola citoplásmica.

La relación entre los segmentos génicos del TCR y las porciones correspondientes de las proteínas del TCR que codifican se muestra en la figura 8-5, *B*. Como en las moléculas de Ig, los dominios V y C del TCR asumen una estructura terciaria plegada de Ig y, por ello, el TCR es un miembro de la superfamilia de Ig.

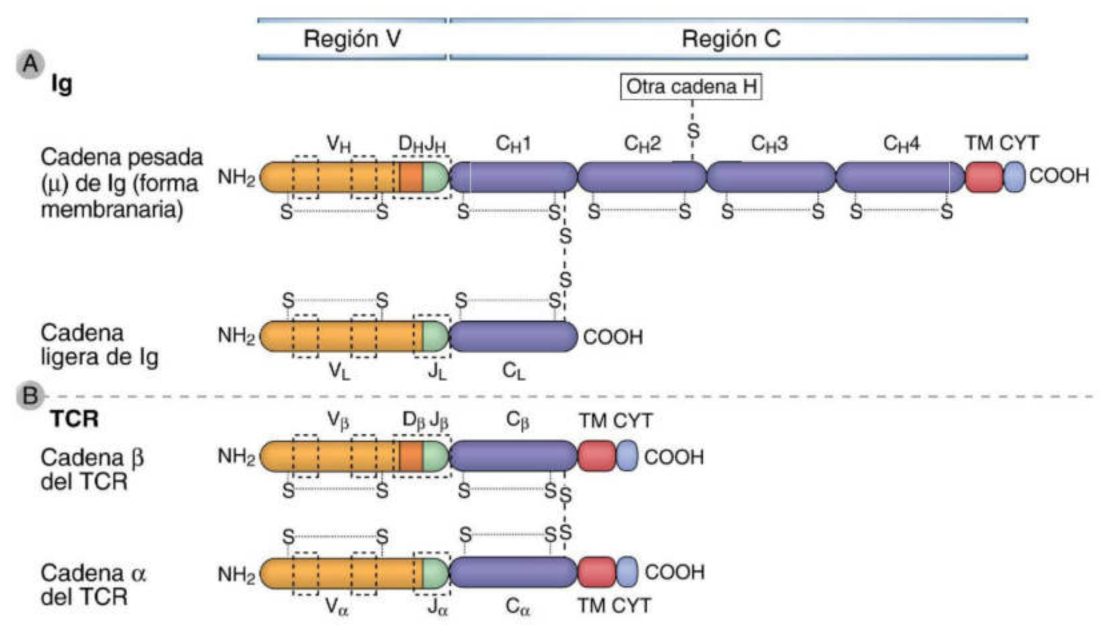



**FIGURA 8-5 Dominios de las proteínas de Ig y del TCR.** Los dominios de las cadenas pesadas y ligeras de Ig se muestran en **A,** y los dominios de las cadenas α y β del TCR se muestran en **B.** Se indican las relaciones entre los segmentos génicos de la Ig y el TCR y la estructura en dominios de las cadenas polipeptídicas del receptor para el antígeno. Las regiones V y C de cada polipéptido están codificadas por diferentes segmentos génicos. Las localizaciones de los enlaces disulfuro (S-S) entre cadenas y dentro de las mismas cadenas son aproximadas. Las zonas en los recuadros sombreados son las regiones hipervariables (determinantes de la complementariedad). En la cadena μ de Ig, y en las cadenas α y β del TCR, los dominios transmembranario (TM) y citoplásmico (CYT) los codifican exones separados.

## Recombinación V(D)J

La organización en línea germinal de los *loci* de la Ig y del TCR descrita en el apartado previo existe en todos los tipos de células del cuerpo. Los genes en línea germinal no pueden transcribirse en ARNm que codifiquen receptores para el antígeno funcionales. Los genes del receptor funcional para el antígeno se crean solo en los linfocitos B y T después del reordenamiento del ADN que pone en continuidad segmentos génicos V, (D) y J escogidos.

***El proceso de recombinación V(D)J en cualquier* locus *de Ig o del TCR implica la selección de un gen V, un segmento J y un segmento D (cuando está presente) en cada linfocito, y el reordenamiento de estos segmentos génicos para formar un solo exón V(D)J que codificará la región variable de un receptor para el antígeno*** (fig. 8-7). En los *loci* de cadena ligera de Ig y α y γ del TCR, que carecen de segmentos D, un solo reordenamiento une un gen V seleccionado de forma aleatoria con un segmento J seleccionado igualmente de forma aleatoria. Los *loci* IgH y β y δ del TCR contienen segmentos D, y en estos *loci* deben iniciarse por separado dos reordenamientos distintos, primero uniendo un segmento D a uno J y después un segmento V al segmento DJ fusionado. Cada reordenamiento implica unos pasos secuenciales. Primero, la cromatina debe abrirse en regiones específicas del cromosoma para hacer los segmentos génicos del receptor para el antígeno accesibles a las enzimas que median la recombinación. Después, dos segmentos génicos seleccionados deben llevarse uno a continuación del otro a través de una distancia cromosómica considerable. Después se introducen roturas en la doble cadena en los extremos codificadores de estos dos segmentos, se añaden o eliminan nucleótidos en los extremos rotos y, finalmente, los extremos procesados se unen para producir genes del receptor para el antígeno únicos, pero diversos, que puedan transcribirse de forma eficiente. Las regiones C se disponen en sentido 3′ al exón V(D)J reordenado separado por el intrón J-C en línea germinal. Este gen reordenado se transcribe para formar un transcripto de ARN primario (nuclear). El empalme posterior del ARN acerca el exón líder, el exón V(D)J y los exones de la región C, lo que forma un ARNm que puede traducirse en los ribosomas unidos a la membrana para producir una de las cadenas del receptor para el antígeno. El uso de diferentes combinaciones de segmentos génicos V, D y J, y la adición y eliminación de nucleótidos en las uniones contribuyen a la tremenda diversidad de receptores para el antígeno, como expondremos con más detalle más adelante.

### *Señales de reconocimiento que dirigen la recombinación V(D)J*

***Las proteínas específicas del linfocito que median la recombinación V(D)J reconocen ciertas secuencias del ADN, llamadas secuencias señal de la recombinación (RSS, del inglés* recombination signal sequences*), localizadas en sentido 3′ a cada segmento génico V, en sentido 5′ a cada segmento J y flanqueando a cada segmento D por ambos lados*** (fig. 8-8, *A*). Las RSS consisten en secuencias muy conservadas de siete nucleótidos, llamadas heptámero, habitualmente CACAGTG, localizadas en la secuencia codificadora, seguidas de un espaciador de exactamente 12 o 23 nucleótidos no conservados, al que sigue una secuencia rica en AT muy conservada de nueve nucleótidos, llamada nonámero. El espaciador de 12 y 23 nucleótidos corresponde aproximadamente a uno o dos giros de la hélice de ADN, respectivamente, y probablemente llevan dos heptámeros

*Locus* de la cadena β del TCR humano (620 kb; cromosoma 7)

(n = ~50)
L $V_\beta1$ L $V_\beta n$ $D_\beta1$ $J_\beta1$ $C_\beta1$ $D_\beta2$ $J_\beta2$ $C_\beta2$
5' 3'
β enh

*Locus* de las cadenas α, δ del TCR humano (1,000 kb; cromosoma 14)

(n = ~45)
L $V_\alpha1$ L $V_\alpha n$ $J_\alpha$(n = ~50) $C_\alpha$
5' 3'
α sil α enh
L $V_\delta2$ $D_\delta1$ $D_\delta2$ $D_\delta3$ $J_\delta$ $C_\delta$ L $V_\delta3$
δ enh

*Locus* de la cadena γ del TCR humano (200 kb; cromosoma 7)

(n = ~5)
L $V_\gamma1$ L $V_\gamma n$ $J_\gamma1$ $C_\gamma1$ $J_\gamma2$ $C_\gamma2$
5' 3'
γ sil γ enh

**FIGURA 8-6 Organización en línea germinal de los *loci* del TCR humano.** Se muestran los *loci* de las cadenas β, α, γ y δ del TCR humano, tal y como se indica. Los exones y los intrones no se dibujan a escala, y no se muestran los seudogenes no funcionales. Cada gen C se muestra en un solo recuadro, pero está compuesto de varios exones, como se ilustra en $C_\beta1$. Los segmentos génicos se indican como sigue: *C*, constante; *D*, diversidad; *enh*, potenciador; *J*, unión; *L*, líder (llamado habitualmente secuencia señal); *sil*, silenciador (secuencias que regulan la transcripción del gen del TCR); *V*, variable.

distintos a posiciones que son simultáneamente accesibles a las enzimas que catalizan el proceso de recombinación.

Durante la recombinación V(D)J se generan roturas de la doble cadena entre el heptámero de la RSS y la secuencia codificadora adyacente V, D o J. En la recombinación V a J de la cadena ligera de Ig, por ejemplo, las roturas se producirán en posición 3' a un segmento V y 5' a un segmento J. El ADN intermedio de doble cadena, que contiene extremos señal (los extremos que contienen el heptámero y el resto del RSS), se elimina en forma de círculo, y los extremos codificadores de V y J se unen (fig. 8-8, *B*). En algunos genes V, en especial en el *locus* de κ de Ig, las RSS están en sentido 3' respecto de Vκ y 3' de Jκ, y por tanto no se enfrentan entre sí. En estos casos, el ADN intermedio está invertido y los segmentos V y J están adecuadamente alineados; las RSS fusionadas no se eliminan sino que se retienen en el cromosoma (fig. 8-8, *C*).

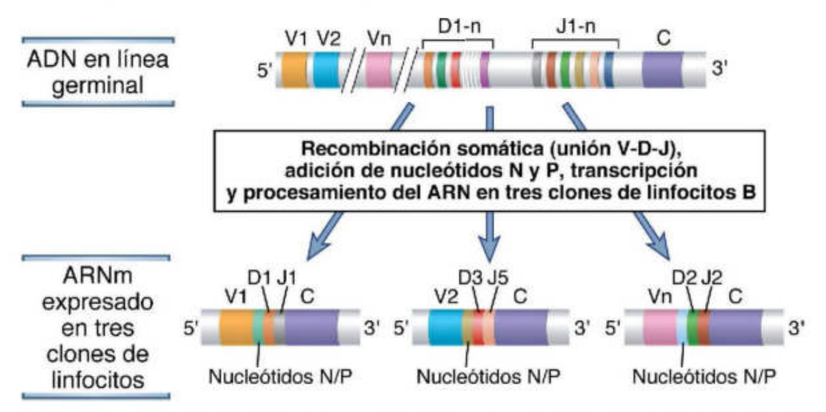



**FIGURA 8-7 Diversidad de los genes del receptor para el antígeno.** A partir del mismo ADN en línea germinal, es posible generar secuencias recombinadas de ADN y ARNm que difieran en sus uniones V-D-J. En el ejemplo mostrado se producen tres ARNm distintos del receptor para el antígeno a partir del mismo ADN en línea germinal mediante el uso de diferentes segmentos génicos y la adición de nucleótidos en las uniones.

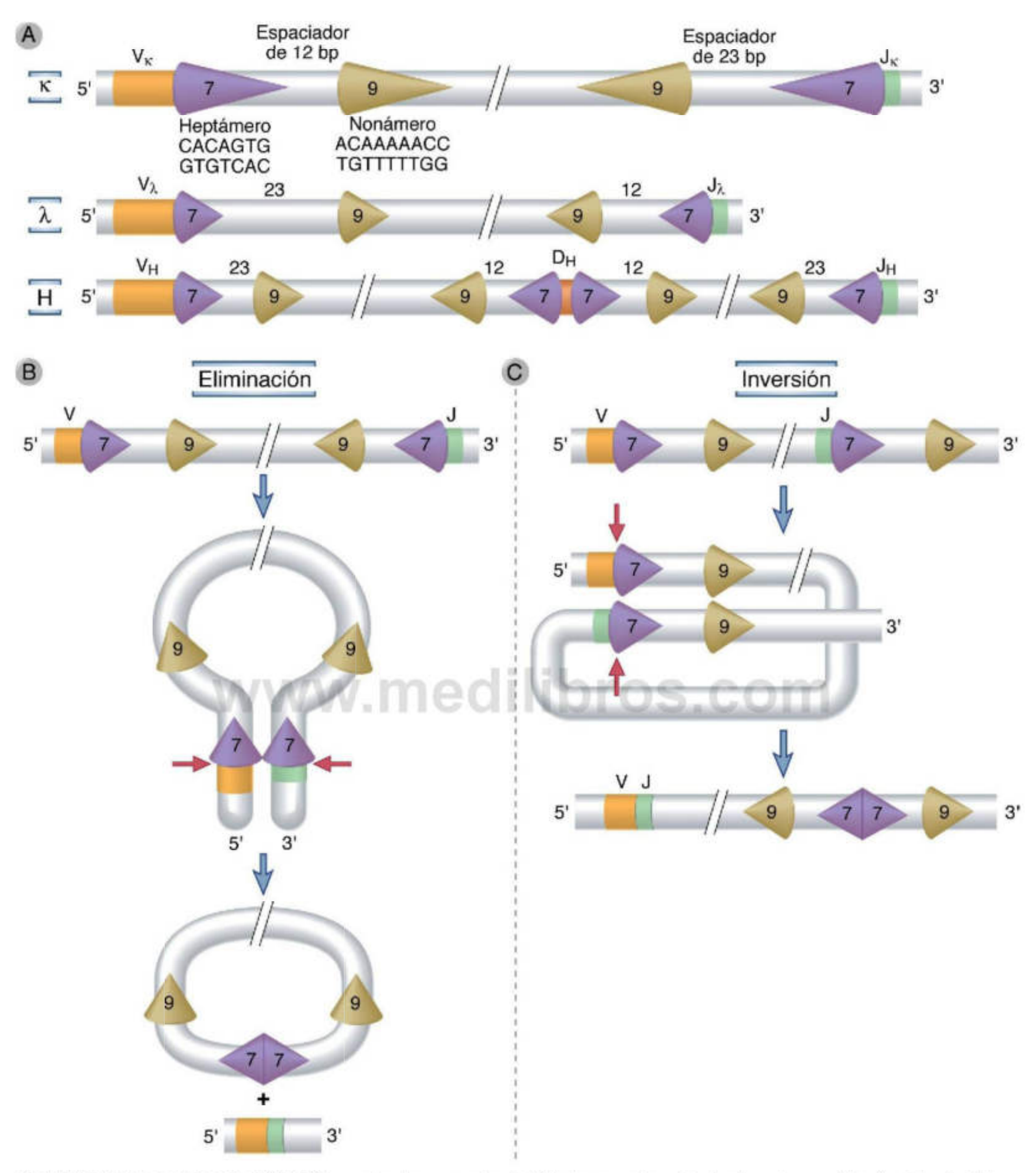



**FIGURA 8-8 Recombinación V(D)J.** Se muestran las secuencias de ADN y los mecanismos implicados en la recombinación de los *loci* del gen de Ig. Las mismas secuencias y mecanismos se aplican a las recombinaciones en los *loci* del TCR. **A.** Las secuencias conservadas del heptámero (7 bp) y el nonámero (9 bp), separadas por espaciadores de 12 o 23 bp, se localizan adyacentes a los segmentos V y J (para los *loci* κ y λ) o a los segmentos V, D y J (en el *locus* de la cadena H). La V(D)J-recombinasa reconoce estas secuencias señal de la recombinación y une los exones. **B, C.** La recombinación de los exones V y J puede producirse por eliminación del ADN intermedio y la unión de los segmentos V y J **(B)** o, si la RSS está en el lado 3' de un segmento J, por inversión del ADN, seguida de la unión de los segmentos génicos adyacentes **(C).** Las flechas rojas indican los lugares donde se escinden las secuencias de la línea germinal antes de su unión a otros segmentos génicos de la Ig o del TCR.

La mayor parte de los reordenamientos de los genes de Ig y TCR se producen por eliminación; la inversión es la base de hasta el 50% de las reordenamientos en el *locus* κ de Ig. La recombinación se produce entre dos segmentos solo si uno de ellos está flanqueado por un espaciador de 12 nucleótidos y el otro por un espaciador de 23 nucleótidos; a esta se la llama la regla de 12/23. Un segmento codificador con una RSS con un espaciador que abarque una sola vuelta de la hélice de ADN siempre se recombina con un segmento codificador con una RSS con un espaciador que cubre dos vueltas de la hélice. El tipo de RSS en el flanco (una vuelta o dos) asegura que se recombinen los segmentos génicos apropiados. Por ejemplo, en el *locus* de la cadena pesada de la Ig, los RSS que flanquean a los segmentos V y J tienen espaciadores de 23 nucleótidos (dos vueltas) y, por tanto, no pueden unirse directamente; la recombinación D a J se produce primero, seguida de la recombinación V a DJ, y esto es posible porque los segmentos D están flanqueados en ambos lados por espaciadores de 12 nucleótidos, lo que permite la unión D-J y después la unión V-DJ. Los RSS descritos aquí son únicos de los genes de Ig y TCR. Por tanto, la recombinación V(D)J puede producirse en genes del receptor para el antígeno, pero no en otros genes.

Una de las consecuencias de la recombinación V(D)J es que el proceso acerca promotores localizados inmediatamente 5' a los genes V cercanos a potenciadores que se localizan en los intrones J-C y también 3' a genes de la región C (fig. 8-9). Estos potenciadores maximizan la actividad transcripcional de los promotores del gen V y, por ello, son importantes para la transcripción intensa de genes V reordenados en los linfocitos. Como los genes de Ig y del TCR son lugares de múltiples recombinaciones del ADN en los linfocitos B y T, y como estos lugares se convierten en lugares de transcripción activa después de la recombinación, los genes de otros *loci* pueden translocarse de una forma anómala a estos *loci* y, como resultado de ello, pueden transcribirse de forma aberrante. En los tumores de linfocitos B y T, los oncogenes se translocan a menudo al *locus* del gen de la Ig o del TCR. Tales translocaciones cromosómicas se acompañan con frecuencia de un aumento de la transcripción de oncogenes, y son uno de los factores que causan el desarrollo de tumores linfáticos.

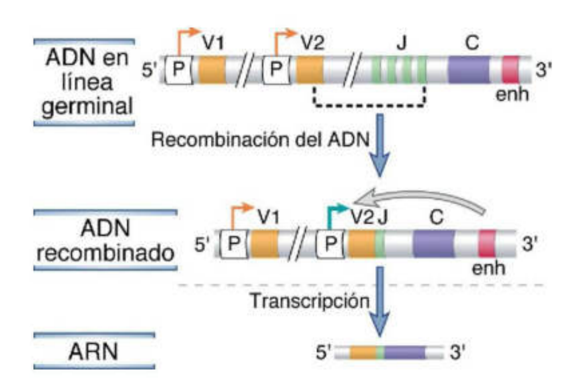



**FIGURA 8-9 Regulación de la transcripción de los genes de Ig.** La recombinación V-D-J acerca secuencias promotoras (mostradas como P) al potenciador (enh). El potenciador promueve la transcripción del gen V reordenado (V2, cuyo promotor activo está indicado por la flecha verde en negrita). Muchos genes de receptores tienen un potenciador en el intrón J-C y otro en sentido 3' a la región C. Solo se muestra aquí el potenciador 3'.

### *El mecanismo de recombinación V(D)J*

***El reordenamiento de genes de la Ig y del TCR representa un tipo especial de recombinación no homóloga del ADN, mediada por las actividades coordinadas de varias enzimas, algunas de las cuales se encuentran solo en los linfocitos en desarrollo, mientras que otras son enzimas ubicuas para la reparación de roturas en el ADN bicatenario (DSBR, del inglés* DNA double-stranded break repair*).*** Aunque el mecanismo de recombinación V(D)J se conoce bastante bien y se describirá aquí, no se ha determinado cómo *loci* específicos se hacen accesibles a la maquinaria implicada en la recombinación. Es probable que la accesibilidad de los *loci* de Ig y del TCR a las enzimas que median la recombinación esté regulada en los linfocitos B y T en desarrollo por varios mecanismos, como las alteraciones epigenéticas en la estructura de la cromatina y del ADN, ya comentadas, y la actividad transcripcional basal en los *loci* génicos.

El proceso de recombinación V(D)J puede dividirse en cuatro acontecimientos diferentes que fluyen de forma secuencial de uno al siguiente (fig. 8-10):

1. ***Sinapsis:*** porciones del cromosoma sobre las cuales se localiza el gen del receptor para el antígeno se hacen accesibles a la maquinaria de recombinación. Dos segmentos codificadores seleccionados y sus RSS adyacentes se acercan gracias a la formación de un asa cromosómica y se mantienen en esta posición para su posterior escisión, procesamiento y unión.
2. ***Escisión:*** se generan roturas enzimáticas en la doble cadena en las uniones entre la RSS y la secuencia codificadora gracias a una maquinaria que es específica del linfocito. Dos proteínas codificadas por genes específicos de los linfocitos, llamadas **gen activador de la recombinación 1** y **gen activador de la recombinación 2** (*RAG1* y *RAG2*), forman un complejo, con dos moléculas de cada proteína, que interviene en la recombinación V(D)J. Al complejo Rag-1/Rag-2 también se le conoce como **V(D)J-recombinasa.** La proteína Rag-1, de una forma análoga a una endonucleasa de restricción, reconoce la secuencia de ADN que hay en la unión entre un heptámero y un segmento codificador y la escinde, pero solo tiene actividad enzimática cuando se une a la proteína Rag-2. La proteína Rag-2 puede ayudar a unir el tetrámero Rag-1/Rag-2 a otras proteínas, como factores de accesibilidad que llevan estas proteínas a *loci* génicos específicos del receptor «abierto» en momentos específicos y en estadios definidos del desarrollo del linfocito. Rag-1 y Rag-2 contribuyen a mantener juntos segmentos génicos durante el proceso de pliegue o sinapsis cromosómica. Rag-1 hace entonces una muesca (en una cadena de ADN) entre el extremo codificador y el heptámero. El OH 3' liberado del extremo codificador ataca entonces un enlace fosfodiéster en la otra cadena de ADN, formando una horquilla covalente. El extremo señal (incluido el heptámero y el resto de la RSS) no forma ninguna horquilla y se genera en forma de un ADN terminal bicatenario romo que no sufre ningún procesamiento adicional. Esta rotura bicatenaria da lugar a un segmento codificador colocado en aposición con la horquilla cerrada del otro extremo codificador y dos extremos señal de recombinación romos próximos entre sí. Rag-1 y Rag-2, aparte de generar las roturas en la doble cadena, también mantienen los extremos de la horquilla y los extremos romos juntos antes de la modificación de los extremos codificadores y del proceso de ligadura.

Los genes *RAG* son específicos de los linfocitos y se expresan en los linfocitos B y T en desarrollo. Las proteínas Rag se expresan, sobre todo, en los estadios $G_0$ y $G_1$ del ciclo celular y están inactivadas en las células en proliferación. Se cree que la limitación de la escisión y la recombinación del ADN a estos estadios minimizan el riesgo de generar roturas inadecuadas del ADN durante la replicación del ADN o durante la mitosis. Los ratones sin genes *Rag1* o *Rag2* funcionales (ratones con gen de *Rag* inactivado) no producen linfocitos B ni T, y la deficiencia de Rag-1 o Rag-2 es también una causa infrecuente de SCID, en la que los pacientes también carecen de todos los linfocitos.

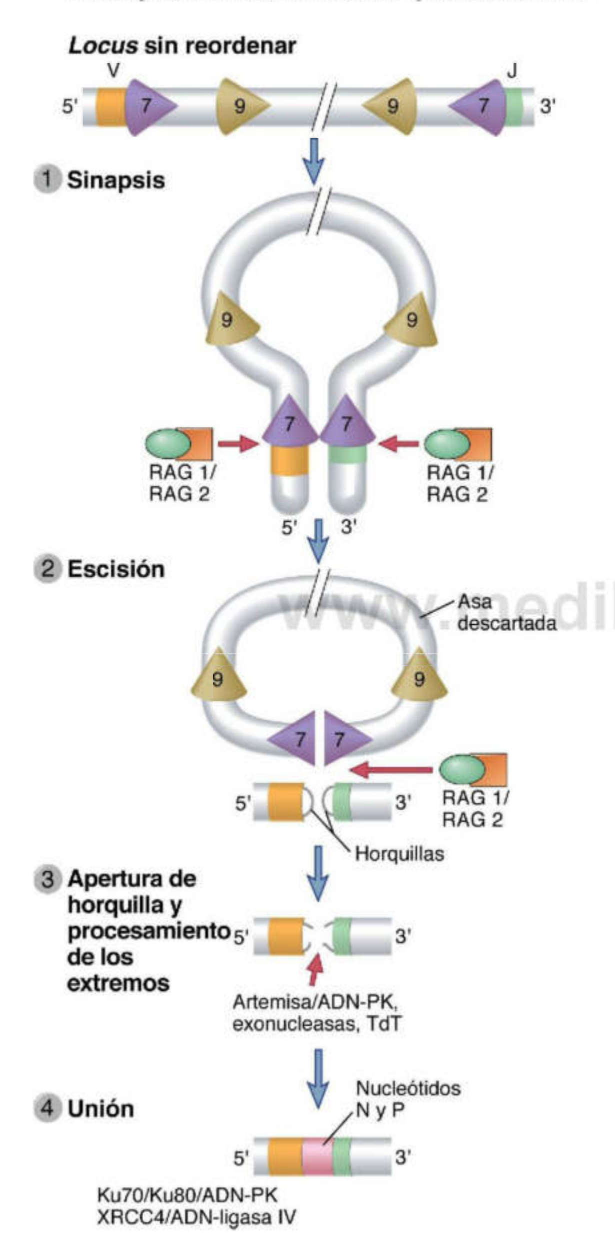



**FIGURA 8-10 Secuencia de acontecimientos durante la recombinación V(D)J.** La sinapsis y la escisión del ADN en el heptámero/límite del segmento codificador están mediadas por Rag-1 y Rag-2. El extremo codificador horquilla se abre por la acción de la endonucleasa Artemisa, y los extremos rotos los repara la maquinaria de unión de extremos no homóloga presente en todas las células. Observe que se muestran las dos cadenas de ADN en las horquillas pero no en otras ilustraciones esquemáticas de los genes.

3. ***Apertura de la horquilla y procesamiento del extremo:*** los extremos codificadores rotos se modifican por la adición o eliminación de bases, y así se genera una mayor diversidad. Después de la formación de roturas en la doble cadena, hay que resolver las horquillas (abiertas) en las uniones codificadoras, y pueden añadirse o eliminarse bases de los extremos codificadores para asegurar incluso una mayor diversificación. **Artemisa** es una endonucleasa que abre las horquillas en los extremos codificadores. Sin Artemisa, las horquillas no pueden abrirse y no pueden generarse linfocitos T y B maduros. Las mutaciones en ARTEMISA son una causa infrecuente de SCID, similar a los pacientes con mutaciones en *RAG1* o *RAG2* (v. capítulo 21). Una enzima específica de los linfocitos, llamada desoxinucleotidilo transferasa terminal (TdT), añade bases a los extremos rotos del ADN, y la expondremos más adelante en este capítulo en el contexto de la diversidad de la unión.
4. ***Unión:*** los extremos codificadores rotos, así como los extremos señal, se acercan y unen mediante un proceso de reparación de roturas de la doble cadena que se encuentra en todas las células y que se llama unión de extremos no homóloga. Varios factores ubicuos participan en la unión de extremos no homóloga. Ku70 y Ku80 son proteínas de unión a los extremos del ADN que se adhieren a las roturas y reclutan la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente del ADN (DNA-PK), una enzima reparadora del ADN bicatenario. Esta enzima falta en ratones portadores de la mutación de la inmunodeficiencia combinada grave *(scid)* y se han descubierto mutaciones en los genes que codifican esta enzima en humanos con SCID. (v. capítulo 21). Como los ratones que carecen de *Rag,* los ratones *scid* no producen linfocitos maduros. La ADN-PK también fosforila y activa Artemisa, que, como se mencionó antes, participa en el procesamiento del extremo. La unión de los extremos rotos procesados está mediada por la ADN-ligasa IV y XRCC4, y esta última es una subunidad no catalítica, pero esencial, de esta ligasa.



## Generación de diversidad en los linfocitos B y T

***La diversidad del repertorio de linfocitos B y T se crea mediante combinaciones aleatorias de segmentos génicos en línea germinal que se juntan y mediante la adición o eliminación aleatoria de secuencias en las uniones entre los segmentos antes de que se hayan unido.*** Varios mecanismos génicos contribuyen a esta diversidad, y la importancia relativa de cada mecanismo varía entre los diferentes *loci* de los receptores para el antígeno (tabla 8-1).

- ***Diversidad combinatoria. El reordenamiento V(D)J acerca múltiples segmentos génicos en línea germinal que pueden combinarse de forma aleatoria, y diferentes combinaciones producen diferentes receptores para el antígeno.*** El máximo número posible de combinaciones de estos segmentos génicos es el producto del número de segmentos génicos V, J y (si está presente) D en cada *locus* del receptor para el antígeno. Por tanto, la diversidad combinatoria que puede

**TABLA 8-1 Contribuciones de los diferentes mecanismos a la generación de la diversidad en los genes de la Ig y del TCR**

| Mecanismo | Ig | | | TCR αβ | | TCR γδ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cadena pesada | κ | λ | α | β | γ | δ |
| Segmentos variables (V) | 45 | 35 | 30 | 45 | 50 | 5 | 2 |
| Segmentos de diversidad (D) | 23 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| Segmentos D leídos en los tres marcos de lectura | Raro | — | | — | A menudo | — | A menudo |
| Región de diversificación N | V-D, D-J | Ninguna | | V-J | V-D, D-J | V-J | V-D1, D1-D2, D1-J |
| Segmentos de unión (J) | 6 | 5 | 4 | 55 | 12 | 5 | 4 |
| Repertorio total potencial con diversidad en la unión | $\sim 10^{11}$ | | | $\sim 10^{16}$ | | $\sim 10^{18}$ | |

El posible número de receptores para el antígeno con diversidad en la unión es mucho mayor que el número que puede generarse solo mediante combinaciones de los segmentos génicos V, D y J. Observe que, aunque el límite superior en los números de proteínas Ig y TCR que pueden expresarse es muy grande, se calcula que cada sujeto tiene del orden de $10^7$ clones de linfocitos B y T con distintas especificidades y receptores; en otras palabras, que solo se expresa, en realidad, una fracción del posible repertorio.

generarse en cada *locus* refleja el número de segmentos génicos V, J y D en línea germinal en ese *locus*. Después de la síntesis de las proteínas del receptor para el antígeno, la diversidad combinatoria aumenta aún más por la yuxtaposición de dos regiones V diferentes generadas de forma aleatoria (es decir, $V_H$ y $V_L$ en moléculas de Ig, y $V_\alpha$ y $V_\beta$ en moléculas del TCR). Por tanto, la diversidad combinatoria total es, en teoría, el producto de la diversidad combinatoria de cada una de las dos cadenas asociadas. El grado real de diversidad combinatoria en los repertorios de Ig y TCR expresados en cualquier sujeto es probablemente menor que el máximo teórico. Esto se debe a que no todas las recombinaciones de segmentos génicos tienen las mismas probabilidades de producirse y a que no todas las parejas de cadenas pesadas y ligeras de Ig o de cadenas α y β del TCR pueden formar receptores para el antígeno funcionales. Debido a que el número de segmentos V, D y J de cada *locus* es limitado (v. tabla 8-1), el máximo número posible de combinaciones es del orden de miles, lo que es importante. Esto es, por supuesto, mucho menor que la diversidad real de receptores para el antígeno en los linfocitos maduros.

- ***Diversidad en la unión. La mayor contribución a la diversidad de receptores para el antígeno la realiza la eliminación o adición de nucleótidos en las uniones de los segmentos V y D, D y J, o V y J en el momento en que estos segmentos se unen.*** Una forma en que esto ocurre es cuando las endonucleasas eliminan nucleótidos de las secuencias en línea germinal en los extremos de los segmentos génicos que se recombinan. Además, pueden añadirse secuencias nuevas de nucleótidos, no presentes en la línea germinal, en las uniones (fig. 8-11). Como se describió antes, los segmentos codificadores (p. ej., segmentos génicos V y J) escindidos por Rag-1 forman asas de la horquilla cuyos extremos son escindidos a menudo de forma asimétrica por la enzima Artemisa, de manera que una cadena de ADN es más larga que la otra. La cadena más corta debe extenderse con nucleótidos complementarios hasta la cadena más larga antes de ligar los dos segmentos. La cadena más larga sirve de plantilla para la adición de secuencias cortas de nucleótidos llamados nucleótidos P, y este proceso introduce nuevas secuencias en las uniones V-D-J. Otro mecanismo de diversidad en la unión es la adición aleatoria de hasta 20 nucleótidos no codificados por la plantilla, llamados nucleótidos N (v. fig. 8-11). La diversificación de la región N es más frecuente en las cadenas pesadas de Ig y en las cadenas β y γ del TCR que en las cadenas κ o λ de Ig. Esta adición de nuevos nucleótidos está mediada por la enzima **desoxinucleotidilo transferasa terminal (TdT).** En ratones a los que se ha vuelto deficientes en TdT mediante inactivación de genes, la diversidad del repertorio de linfocitos B y T es mucho menor que la de los ratones normales. La adición de nucleótidos P y nucleótidos N en los lugares de recombinación puede introducir desplazamientos en el marco de lectura, lo que, en teoría, generaría codones de terminación en dos de cada tres uniones (si el número total de bases añadidas no es múltiplo de 3). Estos genes no pueden producir proteínas funcionales, pero tal ineficiencia es el precio que hay que pagar para generar la diversidad.

***Debido a la diversidad en la unión, las moléculas del anticuerpo y del TCR muestran la mayor variabilidad en las uniones de las regiones V y C, que forman la tercera región hipervariable o CDR3*** (v. fig. 8-5). De hecho, debido a la diversidad en la unión, el número de diferentes secuencias de aminoácidos presentes en las regiones CDR3 de las moléculas de Ig y TCR es mucho mayor que el que pueden codificar los segmentos génicos en línea germinal. Las regiones CDR3 de las moléculas de Ig y TCR también son las partes más importantes de estas moléculas que determinan la especificidad de la unión al antígeno (v. capítulos 5 y 7). De este modo, la mayor diversidad en los receptores para el antígeno se concentra en las regiones de los receptores que son más importantes para la unión al antígeno.

Aunque el límite teórico del número de proteínas de Ig y TCR que puede producirse es enorme (v. tabla 8-1), el número

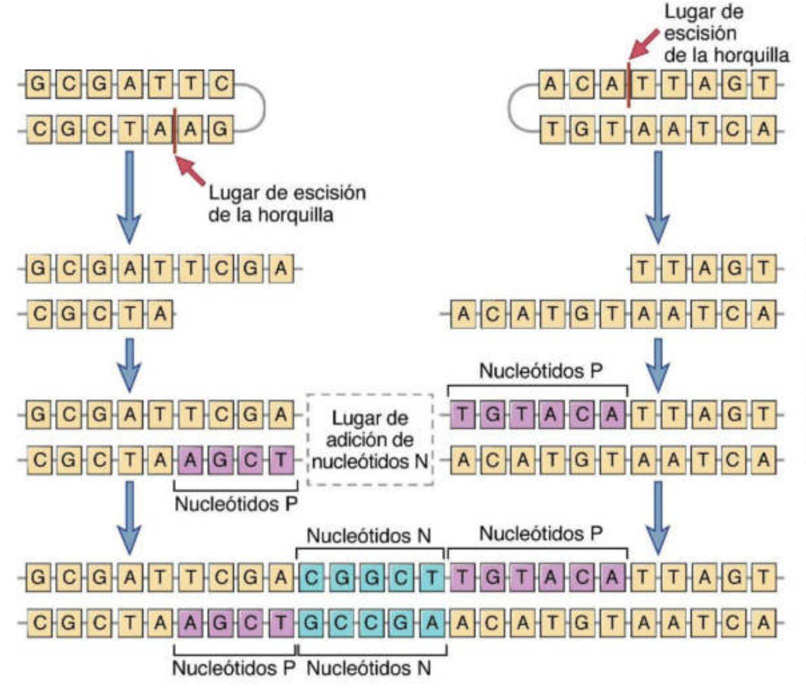



**FIGURA 8-11 Diversidad en la unión.** Durante la unión de diferentes segmentos génicos, la adición o eliminación de nucleótidos puede generar nuevas secuencias de nucleótidos y de aminoácidos en la unión. Pueden añadirse nucleótidos (secuencias P) a horquillas escindidas de forma asimétrica respetando la plantilla. Pueden añadirse otros nucleótidos (regiones N) en las zonas de las uniones V-D, V-J o D-J sin necesidad de plantilla mediante la acción de la enzima TdT. Estas adiciones generan nuevas secuencias que no están presentes en la línea germinal.



real de receptores para el antígeno en los linfocitos B o T expresados en cada sujeto es probablemente del orden de solo $10^7$. Esto puede reflejar el hecho de que la mayoría de los receptores, que se generan mediante recombinación aleatoria del ADN, no pasan los procesos de selección necesarios para la maduración.

Una aplicación clínica de nuestro conocimiento de la diversidad en la unión es la determinación de la clonalidad de los tumores linfáticos que han surgido a partir de linfocitos B o T. Esta prueba de laboratorio se utiliza con frecuencia para identificar los tumores monoclonales de los linfocitos y distinguir los tumores de las proliferaciones policlonales. Como cada clon de linfocitos expresa una región CD3 única del receptor para el antígeno, la secuencia de nucleótidos en la zona de recombinación V(D)J sirve de marcador específico de cada clon. De este modo, al medir la longitud o determinar la secuencia de las regiones de unión de los genes de Ig o del TCR en diferentes proliferaciones de linfocitos B o T mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa, podemos establecer si estas lesiones surgen de un solo clon (indicativo de un tumor) o independientemente de diferentes clones (lo que implica una proliferación no neoplásica de los linfocitos). El mismo método puede usarse para identificar un pequeño número de células tumorales en la sangre o en los tejidos.

Con este antecedente, procederemos a exponer el desarrollo del linfocito B y, después, la maduración de los linfocitos T.

## DESARROLLO DEL LINFOCITO B

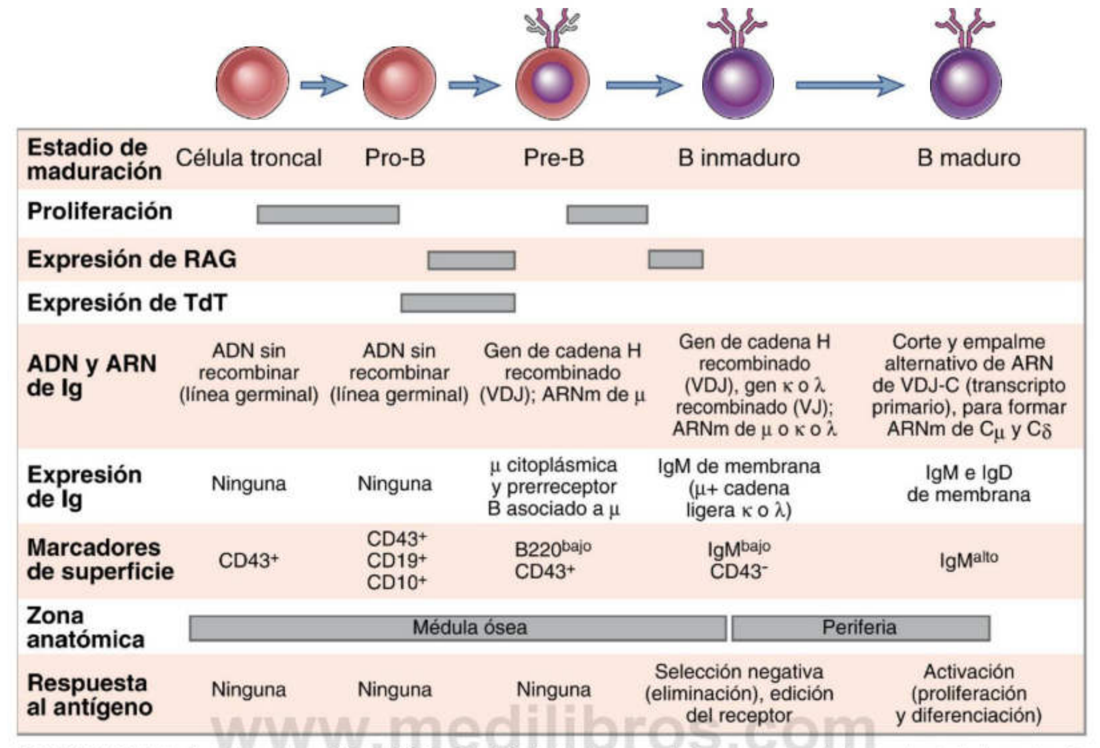
***Los principales acontecimientos que tienen lugar durante la maduración de los linfocitos B son el reordenamiento y expresión de los genes de Ig en un orden preciso, la selección y proliferación de los linfocitos B en desarrollo en el punto de control del prerreceptor para el antígeno, y la selección del repertorio de linfocitos B maduros.*** Antes del nacimiento, los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores comprometidos en el hígado fetal, y después del nacimiento, los linfocitos B se generan en la médula ósea. La mayoría de los linfocitos B surgen de progenitores de la médula ósea que al principio no expresan Ig. Estos precursores pasan a linfocitos B inmaduros que expresan moléculas de IgM unidas a la membrana y después abandonan la médula ósea para seguir madurando, sobre todo, en el bazo. Las células que maduran a linfocitos B foliculares en el bazo expresan IgM e IgD en la superficie celular y adquieren la capacidad de recircular y poblar todos los órganos linfáticos periféricos. Estos linfocitos B foliculares se alojan en los folículos linfáticos y son capaces de reconocer antígenos extraños y de responder a ellos. Se calcula que el desarrollo de un linfocito B maduro a partir de un progenitor linfoide tarda de 2 a 3 días en los seres humanos.

### Estadios del desarrollo del linfocito B

***Durante su maduración, las células de la línea de linfocitos B pasan a través de estadios distinguibles, cada uno caracterizado por diferentes marcadores de superficie celular y un patrón específico de expresión del gen de la Ig*** (fig. 8-12). A continuación se describen los principales estadios y los acontecimientos que tienen lugar en cada uno.

#### *Los estadios pro-B y pre-B del desarrollo del linfocito B*

***La primera célula de la médula ósea comprometida en la línea del linfocito B se llama prolinfocito B.*** Los prolinfocitos B no producen Ig, pero pueden distinguirse de otras células inmaduras por la expresión de moléculas de superficie restringidas a la línea B, como CD19 y CD10. Las proteínas Rag-1 y Rag-2 son las primeras en expresarse en este estadio y la primera recombinación de los genes de Ig ocurre en el *locus* de la cadena pesada.



| Estadio de maduración | Célula troncal | Pro-B | Pre-B | B inmaduro | B maduro |
|---|---|---|---|---|---|
| Proliferación | | | | | |
| Expresión de RAG | | | | | |
| Expresión de TdT | | | | | |
| ADN y ARN de Ig | ADN sin recombinar (línea germinal) | ADN sin recombinar (línea germinal) | Gen de cadena H recombinado (VDJ); ARNm de μ | Gen de cadena H recombinado (VDJ), gen κ o λ recombinado (VJ); ARNm de μ o κ o λ | Corte y empalme alternativo de ARN de VDJ-C (transcripto primario), para formar ARNm de $C_\mu$ y $C\delta$ |
| Expresión de Ig | Ninguna | Ninguna | μ citoplásmica y prerreceptor B asociado a μ | IgM de membrana (μ+ cadena ligera κ o λ) | IgM e IgD de membrana |
| Marcadores de superficie | $CD43^+$ | $CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$ | $B220^{bajo}$ $CD43^+$ | $IgM^{bajo}$ $CD43^-$ | $IgM^{alto}$ |
| Zona anatómica | Médula ósea | | | Periferia | |
| Respuesta al antígeno | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Selección negativa (eliminación), edición del receptor | Activación (proliferación y diferenciación) |



**FIGURA 8-12 Estadios de maduración del linfocito B.** Se ilustran los acontecimientos correspondientes a cada estadio de maduración del linfocito B a partir de la célula troncal de la médula ósea hasta un linfocito B maduro. Se han usado varios marcadores de superficie, además de los mostrados, para definir diferentes estadios de la maduración del linfocito B.

Esta recombinación acerca un segmento génico D y uno J, con la eliminación del ADN intermedio (fig. 8-13, *A*). Los segmentos D que están en sentido 5′ al segmento D reordenado y los segmentos J que están en sentido 3′ al segmento J reordenado son eliminados por esta recombinación (p. ej., D1 y J2 a J6 en la figura 8-13, *A*). Después de la recombinación D-J, uno de los muchos genes V en sentido 5′ se une a la unidad DJ, lo que da lugar al exón VDJ reordenado. En este estadio, todos los segmentos V y D que hay entre los genes V y D reordenados también son eliminados. La recombinación V a DJ en el *locus* de la cadena Ig H ocurre solo en los precursores comprometidos del linfocito B, y es un acontecimiento crítico en la expresión de Ig, porque solo el gen V reordenado se transcribe después. La enzima TdT, que cataliza la adición sin plantilla de los nucleótidos N de la unión, se expresa de forma más abundante durante el estadio pro-B, cuando tiene lugar la recombinación VDJ en el *locus* de Ig H, y las concentraciones de TdT disminuyen antes de que se complete la recombinación V-J del gen de la cadena ligera. Por tanto, la diversidad en la unión atribuida a la adición de nucleótidos N es más prominente en los genes de cadena pesada reordenados que en los genes de cadena ligera.

Los exones de la región C de la cadena pesada permanecen separados del complejo VDJ por el ADN que contiene los segmentos J distales y el intrón J-C. El gen de la cadena pesada de Ig reordenado se transcribe para producir un transcripto primario que comprende el complejo VDJ reordenado y los exones $C_\mu$. El ARN nuclear de $C_\mu$ es escindido más adelante en uno de los dos lugares de poliadenilación de consenso, y se añaden múltiples nucleótidos adenina, llamados colas poli-A, al extremo 3′. Este ARN nuclear surge de un proceso de corte y empalme, un procesamiento del ARN en el que se eliminan los intrones y se unen los exones. En el caso del ARN μ, los intrones que hay entre el exón líder y el exón VDJ, entre el exón VDJ y el primer exón del *locus* $C_\mu$, y entre cada uno de los exones de la región constante posteriores de $C_\mu$ se eliminan, lo que da lugar a un ARNm para la cadena pesada μ cortado y empalmado. Si el ARNm deriva de un *locus* de Ig en el que el reordenamiento resultó productivo, la traducción del ARNm reordenado de la cadena pesada μ lleva a la síntesis de la proteína μ. Para que el reordenamiento sea productivo (en el marco de lectura correcto), hay que añadir o eliminar bases en las uniones en múltiplos de tres. Esto asegura que el gen de Ig reordenado sea capaz de codificar correctamente una proteína Ig. Alrededor de la mitad de los prolinfocitos B producen reordenamientos productivos del *locus* de Ig H al menos en un cromosoma, y pueden así sintetizar la cadena pesada μ. Solo las células que realizan reordenamientos productivos sobreviven y se diferencian más.

Una vez que se realiza un reordenamiento productivo de μ de Ig, la célula deja de llamarse prolinfocito B y se ha diferenciado a un estadio pre-B. Los **prelinfocitos B** son células de la línea B en desarrollo que expresan la proteína μ de Ig, pero todavía tienen que reordenar su *locus* de cadena ligera. El prelinfocito B expresa la cadena pesada μ en la superficie celular, asociada a otras proteínas, en un complejo llamado el receptor del prelinfocito B, que ejerce varias funciones importantes en la maduración del linfocito B.

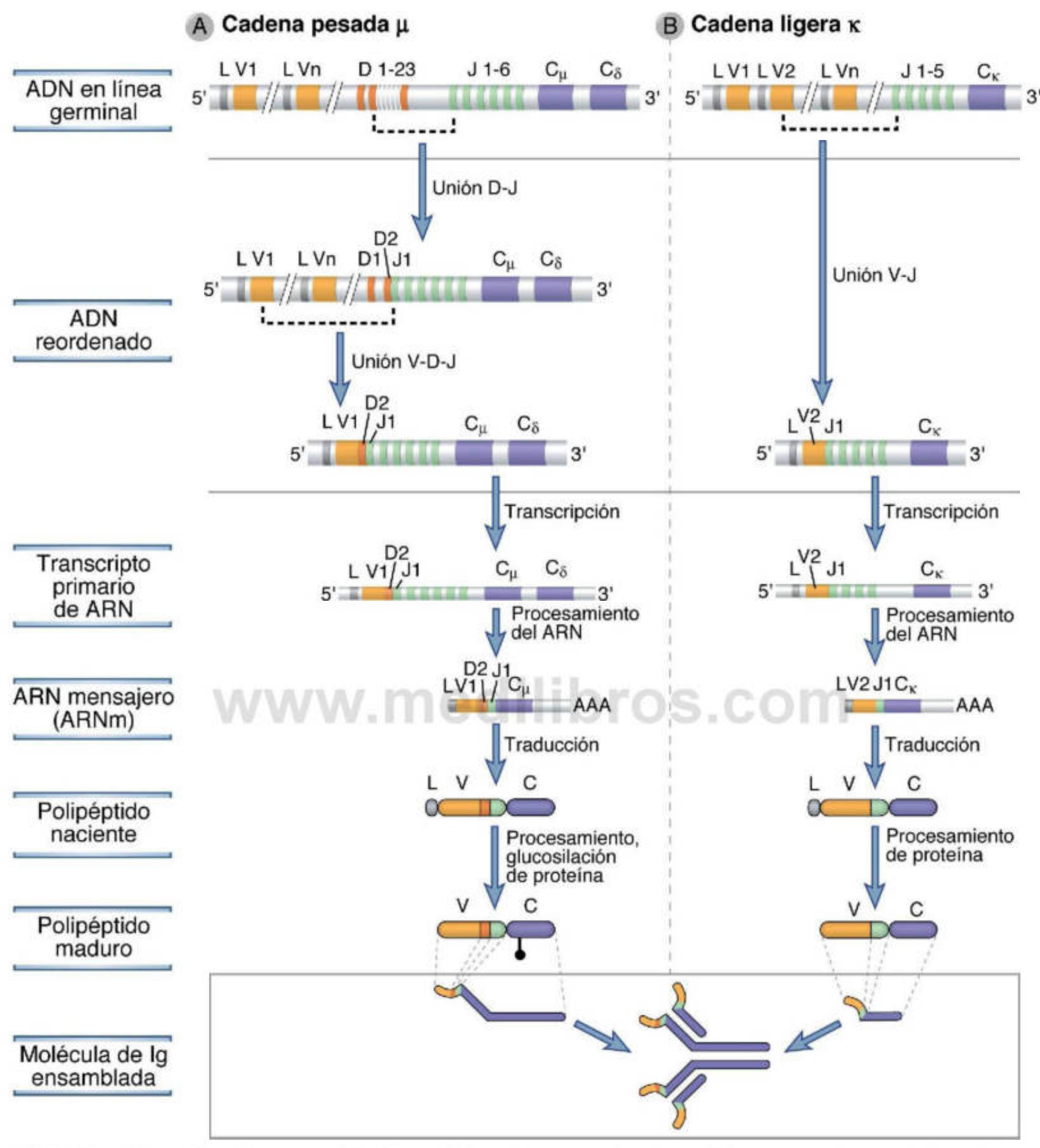



**FIGURA 8-13 Recombinación y expresión del gen de las cadenas pesada y ligera de Ig.** Se muestra la secuencia de recombinación del ADN y su expresión génica en el caso de la cadena pesada μ de Ig **(A)** y la cadena ligera κ de Ig **(B).** En el ejemplo mostrado en **A,** la región V de la cadena pesada μ está codificada por los exones V1, D2 y J1. En el ejemplo mostrado en **B,** la región V de la cadena κ está codificada por los exones V2 y J1.

### *El receptor del prelinfocito B*

***Los complejos formados por μ, el sustituto de las cadenas ligeras y las proteínas transductoras de señal llamadas Igα e Igβ, forman el prerreceptor para el antígeno de la línea B, conocido como receptor del prelinfocito B (pre-BCR).*** La cadena pesada μ se asocia con las proteínas pre-B λ5 y pre-B V, también llamadas sustitutos de cadenas ligeras, porque tienen una estructura homóloga a las cadenas ligeras κ y λ, pero son invariantes (es decir, son idénticas en todos los prelinfocitos B) y se sintetizan solo en los prolinfocitos B y los prelinfocitos B (fig. 8-14, *A*). La Igα y la Igβ también forman parte del receptor del linfocito B en los linfocitos B maduros (v. capítulo 7). Las señales del pre-BCR son responsables de la mayor expansión proliferativa de las células de la línea B en la médula ósea. No se sabe qué reconoce el pre-BCR; el consenso actual es que este receptor funciona de una forma independiente del ligando y se activa por el proceso de ensamblaje. La importancia de los pre-BCR la ilustran estudios realizados en ratones con genes inactivados

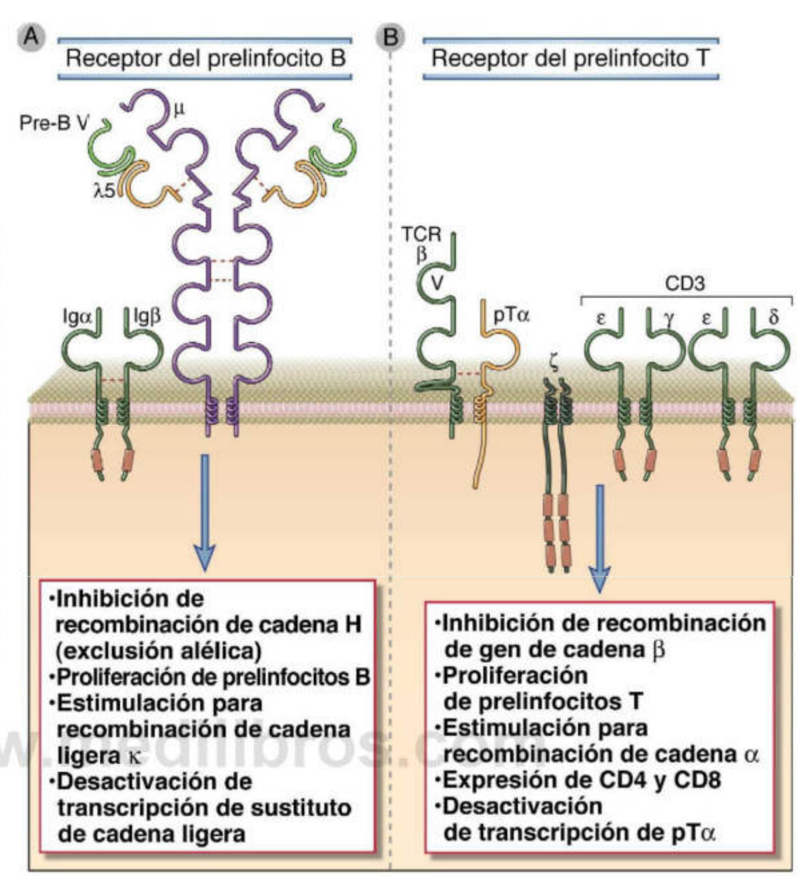



**FIGURA 8-14 Receptor del prelinfocito B y receptor del prelinfocito T.** El receptor del prelinfocito B **(A)** y el receptor del prelinfocito T **(B)** se expresan durante los estadios de maduración pre-B y pre-T, respectivamente, y ambos receptores comparten estructuras y funciones análogas. El receptor del prelinfocito B está compuesto de la cadena pesada μ y de un sustituto invariante de la cadena ligera. El sustituto de la cadena ligera se compone de dos proteínas, la proteína pre-B V, que es homóloga al dominio V de la cadena ligera, y una proteína λ5 que está unida de forma covalente a la cadena pesada μ por un enlace disulfuro. El receptor del prelinfocito T está compuesto de la cadena β del TCR y la cadena invariante α pre-T (pTα). El receptor del prelinfocito B se asocia a las moléculas transmisoras de señales Igα e Igβ que forman parte del complejo BCR en los linfocitos B maduros (v. capítulo 9), y el receptor del prelinfocito T se asocia a las proteínas CD3 y ζ que forman parte del complejo TCR en los linfocitos T maduros (v. capítulo 7).



y casos raros de deficiencias humanas de estos receptores. Por ejemplo, en los ratones, la anulación del gen que codifica la cadena μ o el sustituto de cadenas ligeras da lugar a un número muy reducido de linfocitos B maduros, porque el desarrollo se bloquea en el estadio pro-B.

***La expresión del pre-BCR es el primer punto de control en la maduración del linfocito B.*** Son necesarias numerosas moléculas transmisoras de señales ligadas al pre-BCR y al BCR para que las células negocien con éxito el punto de control mediado por el pre-BCR en la transición de prolinfocito B a prelinfocito B. Una cinasa llamada tirosina cinasa de Bruton (Btk) se activa a continuación del pre-BCR y es necesaria para enviar señales de este receptor que median la supervivencia, la proliferación y la maduración en el estadio de prelinfocito B y posteriores. En los seres humanos, las mutaciones del gen *BTK* dan lugar a la enfermedad llamada **agammaglobulinemia ligada al X (XLA),** que se caracteriza por un fallo en la maduración del linfocito B (v. capítulo 21). En una cepa de ratones llamada Xid (por inmunodeficiencia ligada al cromosoma X), las mutaciones en *btk* dan lugar a un defecto menos grave del linfocito B porque los prelinfocitos B murinos expresan una segunda cinasa similar a Btk llamada Tec que compensa en parte el defecto de Btk.

***El pre-BCR regula el reordenamiento adicional de los genes de Ig de dos formas.*** Primero, si se produce una proteína μ a partir del *locus* de la cadena pesada recombinado en un cromosoma y forma un pre-BCR, este receptor envía señales que inhiben irreversiblemente el reordenamiento del *locus* de la cadena pesada de Ig en el otro cromosoma. Si el primer reordenamiento no es productivo, el alelo de la cadena pesada del otro cromosoma puede completar el reordenamiento VDJ en el *locus* de Ig H. De este modo, en cualquier clon de linfocitos B, un alelo de cadena pesada se reordena de forma productiva y se expresa, y el otro se mantiene en configuración en línea germinal o se reordena de forma no productiva. Como resultado de ello, un solo linfocito B puede expresar una cadena pesada de Ig codificada por uno solo de los dos alelos heredados. Este fenómeno se llama **exclusión alélica** y asegura que cada linfocito B exprese un solo receptor, lo que mantiene la especificidad clonal. Si los dos alelos sufren reordenamientos génicos de Ig H no productivos, la célula en desarrollo no puede producir cadenas pesadas de Ig, no puede generar una señal de supervivencia dependiente del pre-BCR, y con ello sufre una muerte celular programada. La exclusión alélica de la cadena pesada de Ig implica cambios en la estructura de la cromatina en el *locus* de la cadena pesada que limitan su accesibilidad a la V(D)J-recombinasa.

La segunda forma por la que el pre-BCR regula la producción del receptor para el antígeno es estimulando el reordenamiento del gen de la cadena ligera κ. Sin embargo, la expresión de la cadena μ no es absolutamente necesaria para la recombinación del gen de la cadena ligera, como muestra la observación de que los ratones con genes inactivados

que carecen del gen $\mu$ inician reordenamientos génicos de cadenas ligeras en algunos linfocitos B en desarrollo (que, por supuesto, no pueden expresar receptores funcionales para el antígeno y continuar madurando). El pre-BCR también contribuye a la inactivación de la expresión del gen sustituto de cadena ligera a medida que los prelinfocitos B maduran.

### *Linfocitos B inmaduros*

***Tras el estadio de prelinfocito B, cada linfocito B en desarrollo reordena inicialmente un gen de cadena ligera $\kappa$.*** Si el reordenamiento está dentro del marco de lectura, producirá una cadena ligera $\kappa$, que se asocia a la cadena $\mu$ sintetizada antes para producir una proteína IgM completa. Si el *locus* $\kappa$ no se reordena de forma productiva, la célula puede reordenar el *locus* $\lambda$ y producir, de nuevo, una molécula de IgM completa. (La inducción del reordenamiento génico de la cadena ligera $\lambda$ ocurre, sobre todo, cuando los receptores que expresan $\kappa$ de Ig del linfocito B son autorreactivos, como se expondrá más adelante). El linfocito B que expresa IgM se llama **linfocito B inmaduro.** La recombinación del ADN en el *locus* de la cadena ligera $\kappa$ se produce de una forma parecida al *locus* de la cadena pesada de Ig (v. fig. 8-13, *B*). No hay segmentos D en los *loci* de la cadena ligera y, por tanto, la recombinación afecta solo a la unión de un segmento V con un segmento J, lo que forma un exón VJ. Este exón VJ permanece separado de la región C por un intrón, y esta separación se mantiene en el transcripto primario de ARN. El corte y empalme del transcripto primario da lugar a la eliminación del intrón entre los exones VJ y C y genera un ARNm que se traduce para producir la proteína $\kappa$ o $\lambda$. En el *locus* $\lambda$, el corte y empalme alternativo del ARN puede conducir al uso de cualquiera de los cuatro exones $C_\lambda$ funcionales, pero no se conoce ninguna diferencia funcional entre los tipos resultantes de cadenas ligeras $\lambda$. La producción de una proteína $\kappa$ impide el reordenamiento de $\lambda$, y, como se dijo antes, el reordenamiento de $\lambda$ ocurre solo si el reordenamiento de $\kappa$ no fue productivo o si se elimina la cadena ligera $\kappa$ reordenada autorreactiva. Como resultado de ello, un clon de linfocitos B puede expresar solo uno de los dos tipos de cadenas ligeras; este fenómeno se llama exclusión del isotipo de cadena ligera. Como en el *locus* de la cadena pesada, un gen $\kappa$ o $\lambda$ vuelve a expresarse procedente de uno solo de los dos cromosomas parentales en cualquier linfocito B dado, y se excluye al otro alelo. Además, como en las cadenas pesadas, si ninguno de los dos alelos de las dos cadenas $\kappa$ y $\lambda$ es funcional en un linfocito B en desarrollo, ese linfocito no recibe las señales de supervivencia que genera normalmente el BCR y muere.

Las moléculas de IgM ensambladas se expresan en la superficie celular asociadas a Ig$\alpha$ e Ig$\beta$, donde funcionan como receptores específicos para los antígenos. En las células que no son fuertemente autorreactivas, el BCR proporciona señales tónicas independientes del ligando que mantienen al linfocito B vivo, y también median la inactivación de la expresión del gen *RAG*, lo que impide un mayor reordenamiento génico de Ig. Los linfocitos B inmaduros no proliferan ni se diferencian en respuesta a los antígenos. De hecho, si reconocen antígenos en la médula ósea con avidez elevada, lo que puede ocurrir si los linfocitos B expresan receptores para antígenos propios multivalentes presentes en la médula ósea, los linfocitos B pueden editar el receptor o morir, como se describe más adelante. Estos procesos son importantes para la selección negativa de los linfocitos B fuertemente autorreactivos. Los linfocitos B inmaduros que no son fuertemente autorreactivos abandonan la médula ósea y completan su maduración en el bazo antes de migrar a otros órganos linfáticos periféricos.

### *Subgrupos de linfocitos B maduros*

***Distintos subgrupos de linfocitos B se desarrollan a partir de diferentes progenitores*** (fig. 8-15). Las HSC derivadas del hígado fetal son los precursores de los linfocitos B-1. Las HSC derivadas de la médula ósea dan lugar a la mayoría de los linfocitos B. Estas células pasan rápidamente a través de dos estadios de transición y pueden comprometerse en el desarrollo hacia los **linfocitos B de la zona marginal** o hacia los **linfocitos B foliculares.** La afinidad del receptor del linfocito B por los antígenos propios puede contribuir a determinar si un linfocito B en maduración se diferenciará en un linfocito B folicular o de zona marginal.

#### *Linfocitos B foliculares*

***La mayoría de los linfocitos B maduros pertenecen al subgrupo de linfocitos B foliculares y producen IgD, además de IgM.*** Cada uno de estos linfocitos B coexpresa cadenas pesadas $\mu$ y $\delta$ usando el mismo exón VDJ para generar el dominio V, y las asocia a la misma cadena ligera $\kappa$ o $\lambda$ para producir dos receptores de membrana con la misma especificidad por el antígeno. La expresión simultánea en un solo linfocito B del mismo exón VDJ reordenado en dos transcriptos, uno con exones $C_\mu$ y el otro con exones $C_\delta$, se consigue mediante el corte y empalme alternativo del ARN (fig. 8-16). Se produce un largo transcripto de ARN primario que contiene la unidad VDJ reordenada, así como los genes $C_\mu$ y $C_\delta$. Si el transcripto primario se escinde y poliadenila después de los exones $\mu$, se cortan los intrones de modo que el exón VDJ quede contiguo a los exones $C_\mu$; esto da lugar a la generación de un ARNm de $\mu$. Si, sin embargo, el complejo VDJ no se liga a exones $C_\mu$ sino que se corta hasta los exones $C_\delta$, se produce un ARNm de $\delta$. La traducción posterior da lugar a la síntesis de una cadena pesada $\mu$ o $\delta$ completa. De este modo, la poliadenilación selectiva y el corte y empalme alternativo permiten a un linfocito B producir simultáneamente ARNm maduros y proteínas de dos isotipos de cadena pesada diferentes. Se desconocen los mecanismos precisos que regulan la elección de la poliadenilación o los lugares de aceptación del corte y empalme por los que el VDJ reordenado se une a $C_\mu$ o $C_\delta$, como las señales que determinan cuándo y por qué un linfocito B expresa IgM e IgD en lugar de IgM sola. La coexpresión de IgM e IgD se acompaña de la capacidad de recircular y de la adquisición de competencia funcional, y este es el motivo por el que los linfocitos B $IgM^+IgD^+$ se llaman también **linfocitos B maduros.** Esta correlación entre la expresión de IgD y la adquisición de la competencia funcional ha llevado a indicar que la IgD es el receptor activador esencial de los linfocitos B maduros. Sin embargo, no hay pruebas de que haya ninguna diferencia funcional entre la IgM de membrana y la IgD de membrana. Además, la anulación del gen $\delta$ de la Ig en los ratones no tiene ninguna repercusión significativa en la maduración ni en las respuestas inducidas por el antígeno de los linfocitos B. Los linfocitos B foliculares también se llaman a menudo linfocitos B recirculantes, porque migran desde un órgano linfático al siguiente y residen en nichos especializados conocidos como folículos de linfocitos B (v. capítulo 2). En estos nichos, los linfocitos B se mantienen, en parte, por las señales de supervivencia enviadas por una citocina de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) llamada BAFF o BLyS (v. capítulo 12).

Los linfocitos B maduros vírgenes responden a los antígenos y, a no ser que se encuentren con antígenos que reconozcan con alta afinidad y respondan a ellos, mueren en pocos meses.

**FIGURA 8-15 Subgrupos de linfocitos B. A.** La mayoría de los linfocitos B que se desarrollan a partir de células troncales derivadas del hígado fetal se diferencian en la línea B-1. **B.** Los linfocitos B que surgen de precursores de la médula ósea después del nacimiento dan lugar a la línea B-2. Dos subgrupos principales de linfocitos B derivan de precursores de linfocitos B-2. Los linfocitos B foliculares son linfocitos recirculantes; los linfocitos B de la zona marginal abundan en el bazo de los roedores, pero también pueden encontrarse en los ganglios linfáticos de los seres humanos.

En el capítulo 12 expondremos cómo responden estas células a los antígenos y cómo cambia el patrón de expresión del gen de la Ig durante la diferenciación del linfocito B inducida por el antígeno.



### *Linfocitos B-1 y linfocitos B de la zona marginal*

***Un subgrupo de linfocitos B, llamados linfocitos B-1, expresa una diversidad limitada de receptores para el antígeno y puede realizar funciones únicas.*** Estas células se desarrollan a partir de HSC derivadas del hígado fetal y están mejor definidas en los roedores. La mayoría de los linfocitos B-1 murinos expresan la molécula CD5. En el adulto se encuentra un gran número de linfocitos B-1 en forma de una población que se autorrenueva en el peritoneo y las mucosas. Los linfocitos B-1 se desarrollan antes durante la ontogenia que los linfocitos B de la zona folicular y marginal, expresan un repertorio relativamente limitado de genes V y exhiben una diversidad en la unión mucho menor que los linfocitos B tradicionales (porque en el hígado fetal no se expresa la TdT). Los linfocitos B-1 secretan espontáneamente anticuerpos IgM que reaccionan a menudo con polisacáridos y lípidos microbianos, así como lípidos oxidados producidos por peroxidación. Estos anticuerpos se llaman a veces anticuerpos naturales, porque están presentes en sujetos sin una inmunización clara, aunque es posible que la flora microbiana en el intestino sea la fuente de antígenos que estimulen su producción. Los linfocitos B-1 contribuyen a una producción rápida de anticuerpos contra los microbios en tejidos particulares, como el peritoneo. En las mucosas, hasta la mitad de las células secretoras de IgA de la lámina propia pueden derivar de los linfocitos B-1. Los linfocitos B-1 son análogos a los linfocitos T γδ en que ambos tienen repertorios de receptores para el antígeno de una diversidad limitada, y se supone que ambos responden a antígenos que se encuentran con frecuencia en las interfases epiteliales con el ambiente externo.

En los seres humanos se han descrito linfocitos similares a los B-1, pero el CD5 no es un marcador que defina a estas células porque también se encuentra en linfocitos B transicionales y en algunas poblaciones de linfocitos B activados.

***Los linfocitos B de la zona marginal se localizan, sobre todo, en la vecindad del seno marginal en el bazo, y son similares a los linfocitos B-1 en cuanto a su diversidad limitada y a su capacidad para responder a antígenos polisacáridos y generar anticuerpos naturales.*** Los linfocitos B de la zona marginal existen en los ratones y los seres humanos, y expresan IgM y el correceptor CD21. En los ratones, los linfocitos B de la zona marginal están solo en el bazo, mientras que en los seres

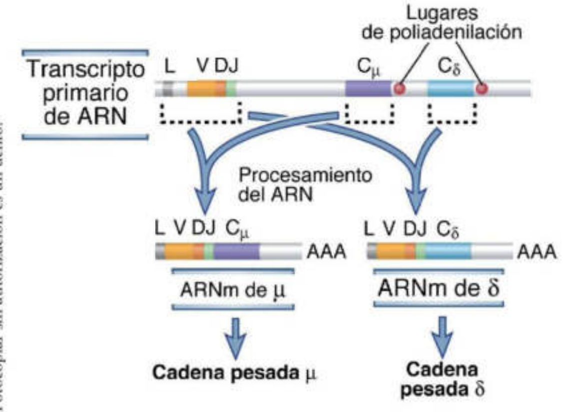



**FIGURA 8-16 Coexpresión de IgM e IgD.** El procesamiento alternativo de un transcripto primario de ARN da lugar a la formación de ARNm de μ o δ. Las líneas discontinuas indican los segmentos de la cadena H que se unen por el corte y empalme del ARN.

humanos pueden encontrarse en el bazo, así como en los ganglios linfáticos. Los linfocitos B de la zona marginal responden con mucha rapidez a microbios de transmisión hemática y se diferencian en células plasmáticas secretoras de IgM de vida corta. Aunque generalmente median las respuestas inmunitarias humorales independientes de los linfocitos T frente a microorganismos patógenos circulantes, los linfocitos B de la zona marginal también parecen capaces de mediar algunas respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T.

### Selección del repertorio de linfocitos B maduros

El repertorio de linfocitos B maduros se selecciona de forma positiva a partir de la reserva de linfocitos B inmaduros. Como veremos más adelante, la selección positiva está bien definida en los linfocitos T y es responsable del emparejamiento del TCR en los linfocitos T $CD8^+$ y los linfocitos T $CD4^+$ recién generados con su capacidad de reconocer moléculas propias de las clases I y II del MHC, respectivamente. No hay ninguna restricción comparable en el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito B. No obstante, la selección positiva parece ser un fenómeno general engranado básicamente con la identificación de los linfocitos que han completado con éxito el programa de reordenamiento del gen de su receptor para el antígeno. Solo los linfocitos B que expresan moléculas de Ig de membrana funcionales reciben señales constitutivas (tónicas) derivadas del BCR, lo que, como se describió antes, es necesario para mantener vivos a los linfocitos B inmaduros. Los antígenos propios pueden influir en la fuerza de la señal del BCR y así en la elección consiguiente de la línea de linfocitos B periféricos durante la maduración del linfocito B.



Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios con elevada avidez pueden verse inducidos a cambiar sus especificidades por un proceso llamado **edición del receptor.** El reconocimiento de antígenos propios por los linfocitos B inmaduros induce una reactivación de los genes *RAG* y el reordenamiento y producción de una nueva cadena ligera de Ig, lo que permite a la célula expresar un receptor del linfocito B diferente (editado) que no es autorreactivo. El exón VJκ original que codifica el dominio variable de un gen de cadena ligera autorreactivo suele eliminarse y reemplazarse por un reordenamiento que afecta a un segmento génico Vκ situado en sentido 5′ y uno Jκ situado en sentido 3′. Si el proceso de edición no genera un reordenamiento de cadena ligera κ productivo en el marco de lectura en cualquiera de los cromosomas, el linfocito B inmaduro activado puede pasar a reordenar el *locus* de la cadena ligera λ que se localiza en el otro cromosoma. Casi todos los linfocitos B portadores de cadenas ligeras λ son por tanto células que una vez fueron autorreactivas y han sufrido una edición del receptor.

Si la edición del receptor fracasa, los linfocitos B inmaduros que expresan receptores de afinidad alta para los antígenos propios y se encuentran con estos antígenos en la médula ósea o el bazo pueden morir por apoptosis. Este proceso se llama también **selección negativa.** Los antígenos que median la selección negativa —habitualmente antígenos propios abundantes o polivalentes (como ácidos nucleicos, lípidos unidos a la membrana y proteínas de membrana)— envían señales fuertes a los linfocitos B inmaduros que expresan IgM, que resulta ser un receptor específico para estos antígenos propios. La edición del receptor y la eliminación son responsables del mantenimiento de la tolerancia del linfocito B frente a los antígenos propios presentes en la médula ósea (v. capítulo 15).

Una vez que se realiza la transición al estadio de linfocito B maduro $IgM^+$ $IgD^+$, el reconocimiento del antígeno lleva a la proliferación y diferenciación, no a la edición del receptor ni a la apoptosis. Como resultado de ello, los linfocitos B maduros que reconocen antígenos con elevada afinidad en los tejidos linfáticos periféricos se activan, y este proceso lleva a las respuestas inmunitarias humorales. Los linfocitos B foliculares producen la mayoría de las respuestas de anticuerpos que dependen de linfocitos T cooperadores frente a antígenos proteínicos (v. capítulo 12).

## DESARROLLO DEL LINFOCITO T

***El desarrollo de los linfocitos T maduros a partir de progenitores comprometidos implica el reordenamiento secuencial y expresión de genes del TCR, la proliferación celular, la selección inducida por el antígeno y el compromiso en subgrupos con un fenotipo y función distintos*** (fig. 8-17). De muchas maneras, esto es similar a la maduración del linfocito B. Sin embargo, la maduración del linfocito T tiene algunas características únicas que reflejan la especificidad de la mayoría de los linfocitos T frente a antígenos peptídicos asociados al MHC propio y la necesidad de un microambiente especial para seleccionar células con esta especificidad.

### Papel del timo en la maduración del linfocito T

***El timo es el principal lugar de maduración de los linfocitos T.*** Esta función del timo se sospechó por primera vez debido a las deficiencias inmunitarias asociadas a la falta del timo. La falta congénita del timo, como ocurre en el síndrome de DiGeorge en los seres humanos o en la cepa de ratones desnudos, se caracteriza por un número bajo de linfocitos T maduros en la circulación y los tejidos linfáticos periféricos y deficiencias graves de la inmunidad mediada por los linfocitos T (v. capítulo 21). Si se extirpa el timo a un ratón recién nacido, este animal no producirá linfocitos T maduros. El primordio tímico se desarrolla a partir del endodermo de la tercera bolsa faríngea y del mesénquima subyacente derivado de la cresta neural y se puebla posteriormente de precursores derivados de la médula ósea. El timo involuciona con la edad y es prácticamente indetectable en los seres humanos después de la pubertad, lo que da lugar a una producción algo reducida de linfocitos T maduros. Sin embargo, la maduración de los linfocitos T continúa a lo largo de la vida adulta, como ha indicado la reconstitución satisfactoria del sistema inmunitario en receptores adultos de trasplantes de médula ósea. Puede que el resto de timo involucionado sea adecuado para la maduración de algunos linfocitos T. Como los linfocitos T memoria tienen una vida larga (quizás mayor de 20 años en los seres humanos) y se acumulan con la edad, la necesidad de generar nuevos linfocitos T disminuye a medida que el sujeto envejece.

***Los linfocitos T se originan a partir de precursores que surgen en el hígado fetal y en la médula ósea del adulto y siembran el timo.*** Estos precursores son progenitores pluripotentes que entran el timo desde el torrente sanguíneo atravesando el endotelio de una vénula poscapilar en la región de la unión corticomedular del timo. En los ratones, los linfocitos inmaduros se detectan por primera vez en el timo el undécimo día de la gestación normal de 21 días. Esto corresponde aproximadamente a la semana 7 u 8 de gestación en los seres humanos. Los linfocitos T en desarrollo en el timo se llaman **timocitos.** Los timocitos más inmaduros se encuentran

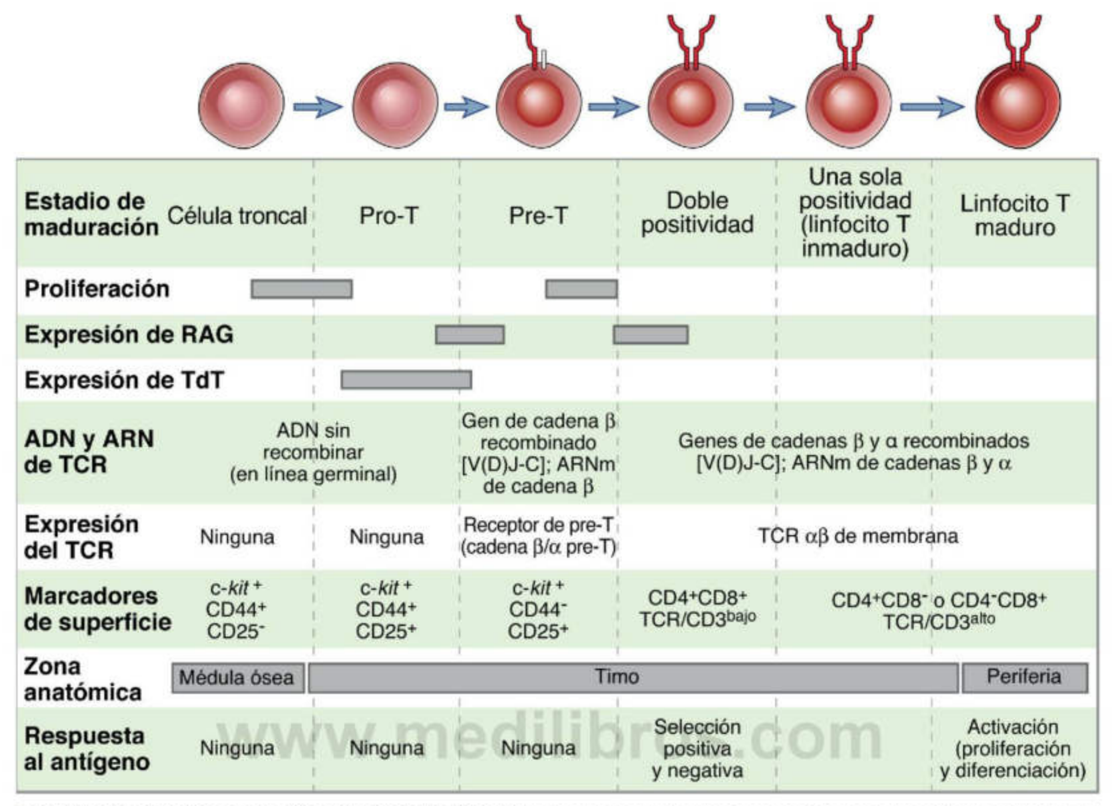




**FIGURA 8-17 Estadios de maduración del linfocito T.** Se ilustran los acontecimientos correspondientes a cada estadio de maduración del linfocito T a partir de una célula troncal de la médula ósea hasta llegar a un linfocito T maduro. Se han usado varios marcadores de superficie, además de los mostrados, para definir diferentes estadios de maduración del linfocito T.

en el seno subcapsular y la región cortical externa del timo. Desde aquí, los timocitos migran a través de la corteza, donde tienen lugar la mayoría de los acontecimientos madurativos posteriores. Es en la corteza donde los timocitos expresan por primera vez el TCR γδ y αβ. Los linfocitos T αβ maduran hasta convertirse en linfocitos T CD4+ restringidos por la clase II del MHC o CD8+ restringidos por la clase I del MHC a medida que abandonan la corteza y entran en la médula. Desde la médula, los timocitos de una sola positividad CD4+ y CD8+ salen del timo a través de la circulación. En los siguientes apartados expondremos la maduración de los linfocitos T αβ; los linfocitos T γδ se exponen más adelante en este capítulo.

***El ambiente tímico proporciona estímulos necesarios para la proliferación y maduración de los timocitos.*** Muchos de estos estímulos proceden de células tímicas diferentes a los linfocitos T en maduración. Dentro de la corteza, las células epiteliales corticales tímicas forman una red de procesos citoplásmicos largos, alrededor de los cuales deben pasar los timocitos hasta alcanzar la médula. También hay en la médula células epiteliales de un tipo distinto conocidas como células epiteliales tímicas medulares, y pueden realizar una función única en la presentación de antígenos propios para la selección negativa de los linfocitos T en desarrollo (v. capítulo 15). Hay células dendríticas derivadas de la médula ósea en la unión corticomedular y dentro de la médula, y hay macrófagos, sobre todo, dentro de la médula. La migración de los timocitos a través de esta disposición anatómica permite que se produzcan interacciones físicas entre los timocitos y estas otras células, que son necesarias para la maduración y la selección de los linfocitos T. Las células epiteliales y dendríticas en el timo expresan moléculas de las clases I y II del MHC. Las interacciones de los timocitos en maduración con estas moléculas del MHC son esenciales para seleccionar el repertorio de linfocitos T maduros, como expondremos más adelante.

El movimiento de células al timo y a su través está dirigido por quimiocinas. Los progenitores de los timocitos expresan el receptor para quimiocina CCR9, que se une a la quimiocina CCL25, que se produce en la corteza tímica. La entrada de precursores en el timo depende de CCL25 y CCR9. Las quimiocinas como CCL21 y CCL19, que son reconocidas por el receptor para quimiocinas CCR7 presente en los timocitos, median el movimiento guiado de los linfocitos T en desarrollo desde la corteza a la médula. Finalmente, los linfocitos T recién formados, que expresan un receptor para el 1-fosfato de esfingosina (v. capítulo 3), salen de la médula tímica siguiendo un gradiente de 1-fosfato de esfingosina en el torrente sanguíneo.

Las células estromales tímicas, incluidas las células epiteliales, secretan IL-7, que se mencionó antes como un factor de crecimiento linfopoyético crucial. La proliferación celular y las muertes apoptósicas son sumamente elevadas en los timocitos corticales. Un solo precursor da lugar a una gran progenie, y el 95% de estas células mueren por apoptosis antes de alcanzar

la médula. La muerte celular se debe a una combinación de factores como el que no se reordene de forma productiva el gen de la cadena β del TCR y no se negocie el punto de control selectivo pre-TCR/β descrito antes, el que el linfocito no sea seleccionado de forma positiva por moléculas del MHC propias en el timo y el que se produzca una selección negativa inducida por un antígeno propio (v. fig. 8-3).

## Estadios en la maduración del linfocito T

***Durante la maduración del linfocito T, hay un orden preciso en el que se reordenan los genes del TCR y en el que se expresan el TCR y los correceptores CD4 y CD8*** (fig. 8-18; v. también fig. 8-17). En el ratón, la expresión en la superficie del TCR γδ es la primera, 3 a 4 días después de que las células precursoras lleguen al timo, y 2 o 3 días después se expresa el TCR αβ. En los timos fetales humanos, la expresión del TCR γδ comienza alrededor de las 9 semanas de gestación, seguida de la expresión del TCR αβ a las 10 semanas.

### *Timocitos con doble negatividad*

Los timocitos corticales más inmaduros, que acaban de llegar desde la médula ósea, contienen genes del TCR en configuración en línea germinal y no expresan el TCR, el CD3, las cadenas ζ, el CD4 ni el CD8; estas células se llaman **timocitos con doble negatividad.** Los timocitos en este estadio también se consideran en el estadio de prolinfocito T de maduración. La mayoría (> 90%) de los timocitos con doble negatividad que sobreviven a los procesos tímicos de selección darán lugar finalmente a linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ restringidos por el MHC y que expresan el TCR αβ, y el resto de estos timocitos dará lugar a linfocitos T γδ. Las proteínas Rag-1 y Rag-2 se expresan por primera vez en el estadio de doble negatividad del desarrollo del linfocito T y son necesarias para el reordenamiento de los genes del TCR. Los reordenamientos $D_\beta$ a $J_\beta$ en el *locus* de la cadena β del TCR son los primeros; implican la unión del segmento génico $D_\beta1$ a uno de los seis segmentos $J_\beta1$ o la unión del segmento $D_\beta2$ a uno de los seis segmentos $J_\beta2$ (fig. 8-19, *A*). Los reordenamientos $V_\beta$ a $DJ_\beta$ se producen en la transición entre el estadio pro-T y el posterior estadio pre-T durante el desarrollo del linfocito T αβ. Las secuencias de ADN entre los segmentos que sufren el reordenamiento, incluidos los genes D, J y posiblemente $C_\beta1$ (si se usan los segmentos $D_\beta2$ y $J_\beta2$), se eliminan durante este proceso de reordenamiento. Los transcriptos nucleares primarios de los genes β del TCR contienen el intrón entre el exón $VDJ_\beta$ recombinado y el gen $C_\beta$ relevante (así como los 3 intrones adicionales entre los 4 exones que componen cada gen $C_\beta$, lo que se muestra en la figura como un solo exón por comodidad). Tras la escisión del transcripto primario, se añaden colas de poli-A a continuación de los lugares de

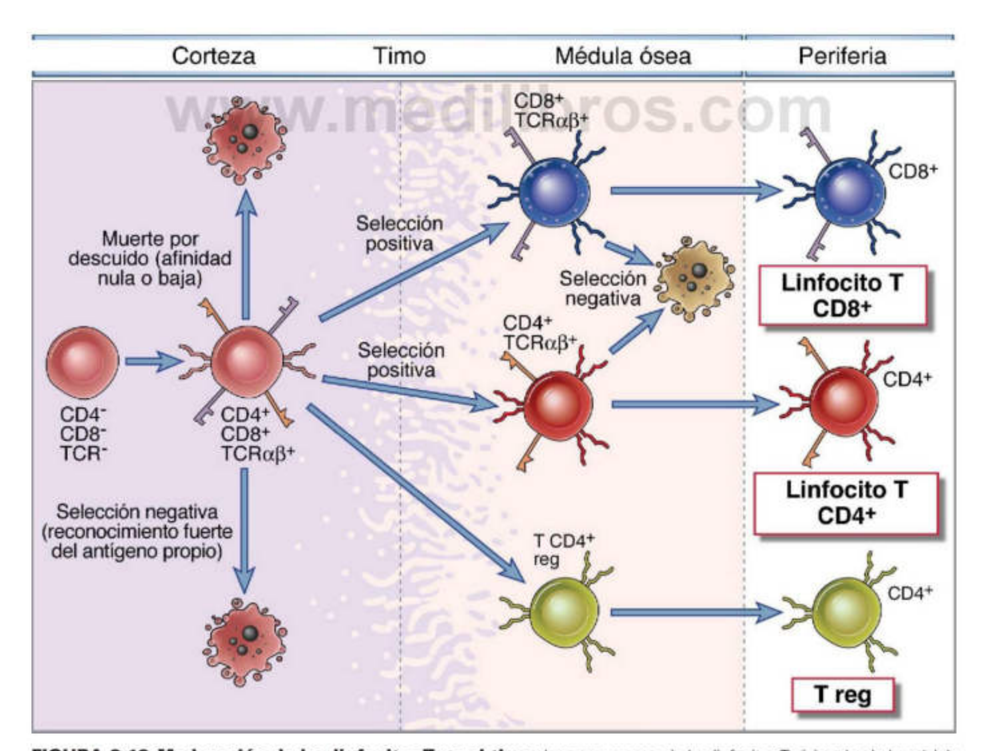



**FIGURA 8-18 Maduración de los linfocitos T en el timo.** Los precursores de los linfocitos T viajan desde la médula ósea a través de la sangre hasta el timo. En la corteza tímica, los progenitores de los linfocitos T αβ expresan el TCR y los correceptores CD4 y CD8. Los procesos de selección eliminan a los linfocitos T autorreactivos en la corteza en el estadio de doble positividad (DP) y también a timocitos medulares con una sola positividad (SP). Promueven la supervivencia de los timocitos, cuyos TCR se unen a moléculas propias del MHC con afinidad baja. La diferenciación funcional y fenotípica en linfocitos T $CD4^+CD8^-$ o $CD8^+CD4^-$ tiene lugar en la médula, y los linfocitos T maduros salen a la circulación. Algunos linfocitos doblemente positivos se diferencian en linfocitos T reguladores (v. capítulo 15). No se muestra el desarrollo de los linfocitos T γδ.

poliadenilación localizados en sentido 3′ a la región $C_\beta$ y se eliminan las secuencias situadas entre el exón VDJ y $C_\beta$ para formar un ARNm maduro en el que se yuxtaponen los segmentos VDJ al primer exón de cualquiera de los dos genes $C_\beta$ (dependiendo de qué segmento J se haya seleccionado durante el proceso de reordenamiento). La traducción de este ARNm da lugar a una cadena β del TCR de longitud completa. Los dos genes $C_\beta$ parecen intercambiables desde el punto de vista funcional y ningún linfocito T cambia de un gen C a otro. Además, el uso del gen $C_\beta$ no influye en la función ni la especificidad del TCR. Los promotores situados en las regiones próximas en sentido 5′ de los genes $V_\beta$ funcionan junto con un potente potenciador que se localiza en sentido 3′ al gen $C_\beta2$ una vez que los genes V se aproximan al gen C por medio de la recombinación VDJ. Esta proximidad del promotor al potenciador es responsable de la elevada transcripción específica en el linfocito T del gen de la cadena β del TCR reordenado.

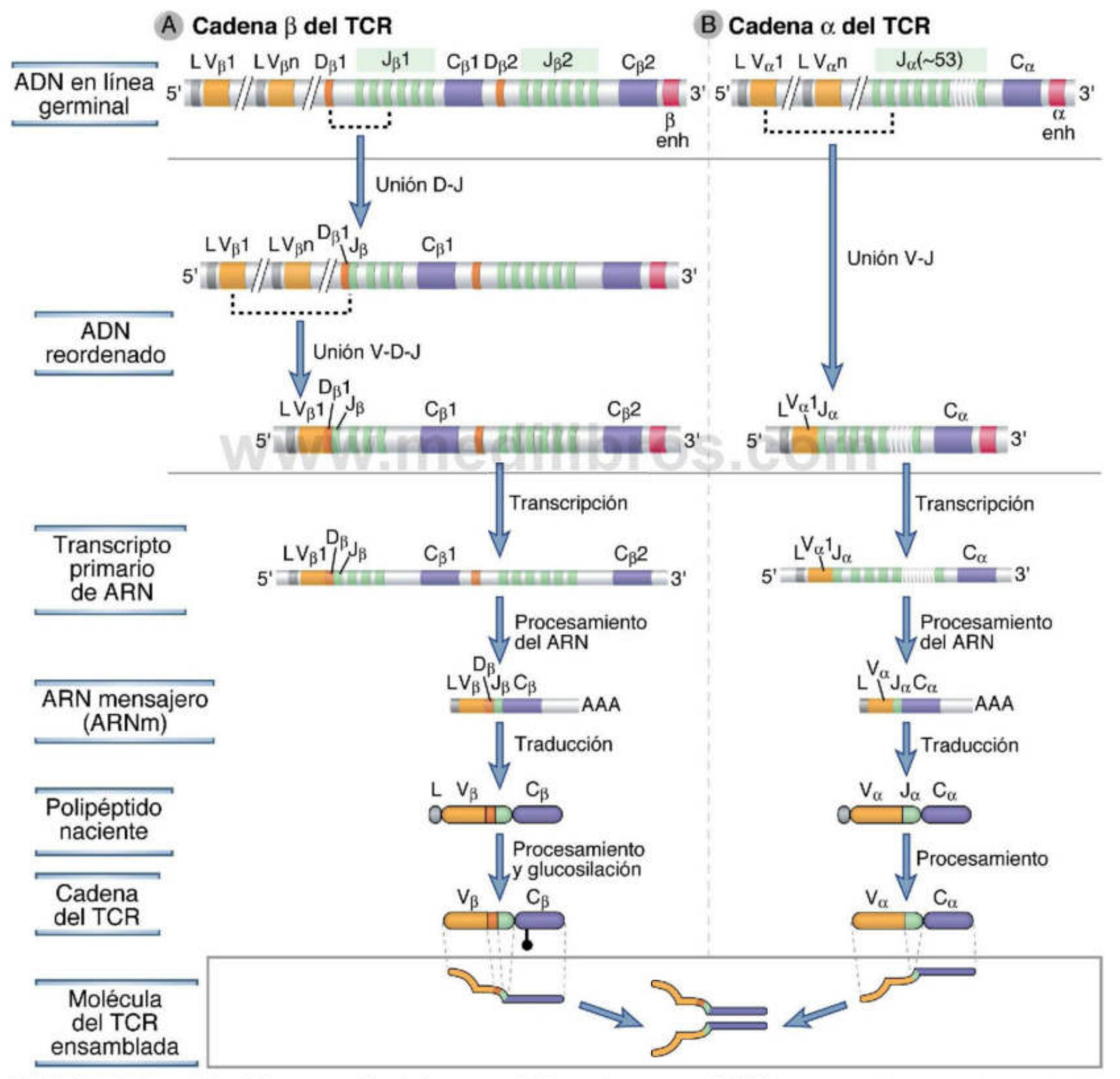



**FIGURA 8-19 Recombinación y expresión de los genes de las cadenas α y β del TCR.** Se muestran la secuencia de recombinación y la expresión génica de la cadena β del TCR **(A)** y de la cadena α del TCR **(B)**. En el ejemplo mostrado en **A,** la región variable (V) de la cadena β del TCR reordenada comprende los segmentos génicos $V_\beta1$ y $D_\beta1$, y el tercer segmento J en el grupo $J_\beta1$. La región constante (C) en este ejemplo está codificada por los exones del gen $C_\beta1$, mostrado por comodidad como un solo exón. Observe que, en el *locus* de la cadena β del TCR, el reordenamiento comienza con la unión D a J, seguida de la unión V a DJ. En los seres humanos se han identificado 14 segmentos $J_\beta$ y no todos se muestran en la figura. En el ejemplo mostrado en **B,** la región V de la cadena α del TCR comprende el gen $V_\alpha1$ y el segundo segmento J en el grupo $J_\alpha$ (este grupo está compuesto de al menos 61 segmentos $J_\alpha$ en los seres humanos; no todos se muestran aquí).

### Receptor del prelinfocito T

***Si se produce un reordenamiento productivo (es decir, en el marco de lectura) del gen de la cadena β del TCR en un linfocito T con doble negatividad dado, la cadena β del TCR se expresa en la superficie celular asociada a una proteína invariante llamada pre-Tα y al CD3 y las proteínas ζ para formar el complejo receptor del prelinfocito T (pre-TCR)*** (v. fig. 8-14, *B*). El pre-TCR media la selección de los prelinfocitos T en desarrollo, que reordenan de forma productiva la cadena β del TCR. Tras la adición y eliminación de bases durante el reordenamiento génico, alrededor de la mitad de todos los prelinfocitos T en desarrollo contienen nuevas bases en el gen de la cadena β del TCR que son un múltiplo de tres (en al menos el gen β del TCR de un cromosoma), y por tanto solo alrededor de la mitad de todos los prelinfocitos T en desarrollo expresan con éxito una proteína β del TCR. La función del complejo pre-TCR en el linfocito T en desarrollo es similar a la del complejo pre-BCR que contiene el sustituto de cadena ligera en el linfocito B en desarrollo. Las señales del pre-TCR median la supervivencia de los prelinfocitos T que han reordenado de forma productiva el gen de la cadena β del TCR y contribuyen a la mayor expansión proliferativa del linfocito T durante el desarrollo. Las señales del pre-TCR también inician la recombinación en el *locus* de la cadena α del TCR, y dirigen la transición desde el estadio de doble negatividad al de doble positividad del timocito en desarrollo (que se exponen más adelante). Estas señales también inhiben el reordenamiento del otro *locus* de la cadena β del TCR, al limitar en gran medida la accesibilidad del otro alelo a la maquinaria de recombinación. Esto da lugar a la exclusión alélica de la cadena β (es decir, que los linfocitos T maduros expresan solo uno de los dos alelos heredados de la cadena β). Como en los prelinfocitos B, no se sabe qué ligando reconoce el pre-TCR, si es que reconoce alguno. Generalmente se piensa que las señales del pre-TCR, como las señales del pre-BCR, se inician de una forma independiente del ligando, y que depende de un ensamblaje satisfactorio del complejo pre-TCR. Las señales del pre-TCR están mediadas por varias cinasas citosólicas y proteínas adaptadoras que están ligadas a las señales del TCR (v. capítulo 7). La función esencial del complejo pre-TCR en la maduración del linfocito T se ha demostrado en numerosos estudios realizados con ratones con mutaciones génicas, en los que la falta de cualquier componente del complejo pre-TCR (es decir, la cadena β del TCR, el pre-Tα, el CD3, la ζ o la Lck) bloquea la maduración de los linfocitos T en el estadio de doble negatividad.

### Timocitos con doble positividad

***En el siguiente estadio de maduración del linfocito T, los timocitos expresan el CD4 y el CD8, y se llaman timocitos con doble positividad.*** La expresión del CD4 y del CD8 es esencial para la selección posterior, que se expone más adelante. El reordenamiento de los genes de la cadena α del TCR y la expresión de los heterodímeros αβ del TCR se producen en la población con doble positividad $CD4^+CD8^+$ poco después de que las células atraviesen el punto de control del pre-TCR (v. figs. 8-17 y 8-18). Una segunda onda de expresión del gen *RAG* tardía en el estadio pre-T promueve la recombinación del gen α del TCR. Como no hay segmentos D en el *locus* α del TCR, el reordenamiento consiste solo en la unión de segmentos V y J (fig. 8-19, *B*). El gran número de segmentos $J_\alpha$ permite múltiples intentos de unión V-J productiva en cada cromosoma, lo que aumenta la probabilidad de que se produzca un TCR αβ funcional. Al contrario que el *locus* de la cadena β del TCR, donde la producción de la proteína y la formación del pre-TCR suprimen otro reordenamiento, hay poca o ninguna exclusión alélica en el *locus* de la cadena α. Por tanto, los reordenamientos productivos α del TCR pueden producirse en los dos cromosomas y, si esto sucede, el linfocito T expresará dos cadenas α. De hecho, hasta el 30% de los linfocitos T maduros periféricos expresan dos TCR diferentes, con diferentes cadenas α, pero con la misma cadena β. Es posible que solo uno de los dos TCR diferentes participe en la selección positiva dirigida por el MHC propio, lo que se describirá más adelante. La regulación de la transcripción del gen de la cadena α se produce de una forma similar a la de la cadena β. Hay promotores en sentido 5′ a cada gen $V_\alpha$ que tienen una baja actividad y son responsables de la transcripción elevada específica del linfocito T cuando se colocan cerca del potenciador de una cadena α localizado 3′ al gen $C_\alpha$. Los reordenamientos no satisfactorios del gen α del TCR en los dos cromosomas hacen que no se produzca la selección positiva (lo que se expone más adelante). Los timocitos de la estirpe de linfocitos T αβ que no realizan un reordenamiento productivo del gen de la cadena α del TCR mueren por apoptosis.

La expresión del gen α del TCR en el estadio de doble positividad lleva a la formación del TCR αβ completo, que se expresa en la superficie celular asociado a las proteínas CD3 y ζ. La expresión coordinada de las proteínas CD3 y ζ y el ensamblaje de los complejos TCR intactos son necesarios para su expresión en la superficie. El reordenamiento del gen α del TCR da lugar a la eliminación del *locus* δ del TCR que se dispone entre los segmentos V (común a los *loci* α y δ) y los segmentos $J_\alpha$ (v. fig. 8-6). Como resultado de ello, este

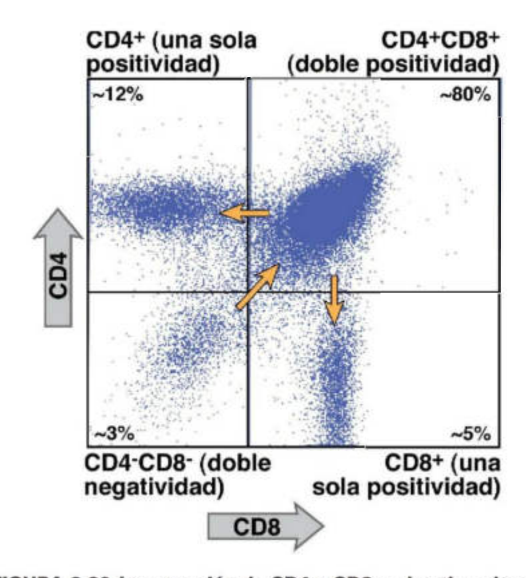



**FIGURA 8-20 La expresión de CD4 y CD8 en los timocitos y la selección positiva de los linfocitos T en el timo.** La maduración de los timocitos puede seguirse mediante cambios en la expresión de los correceptores CD4 y CD8. Se ilustra un análisis de citometría de flujo de dos colores de los timocitos usando anticuerpos anti-CD4 y anti-CD8, cada uno marcado con un fluorocromo diferente. Se muestran los porcentajes de todos los timocitos que contribuyen a cada población importante en los cuatro cuadrantes. El subgrupo menos maduro es el de las células $CD4^-CD8^-$ (con doble negatividad). Las flechas indican la secuencia de maduración.

linfocito T ya no es capaz de convertirse en un linfocito T γδ y está completamente comprometido en la línea del linfocito T αβ. La expresión de genes *RAG* y la recombinación adicional del gen del TCR cesan después de este estadio de maduración.

***Los linfocitos con doble positividad que superan con éxito los procesos de selección continúan madurando hasta convertirse en linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺, que se llaman timocitos de una sola positividad.*** De este modo, los estadios de maduración del linfocito T en el timo pueden distinguirse fácilmente por la expresión del CD4 y del CD8 (fig. 8-20). Esta maduración fenotípica se acompaña del compromiso en diferentes programas funcionales tras la activación en los órganos linfáticos secundarios. Los linfocitos CD4⁺ adquieren la capacidad de producir citocinas en respuesta al estímulo posterior ejercido por el antígeno y de expresar moléculas efectoras (como el ligando del CD40) que activan a los linfocitos B, las células dendríticas y los macrófagos, mientras que los linfocitos CD8⁺ se hacen capaces de producir moléculas que matan a otras células. Los timocitos maduros de una sola positividad entran en la médula tímica y después abandonan el timo para poblar los tejidos linfáticos periféricos.

## Procesos de selección en la maduración de los linfocitos T αβ restringidos por el MHC

***La selección de linfocitos T en desarrollo depende del reconocimiento del antígeno (complejos péptido-MHC) en el timo y es responsable de la conservación de las células útiles y de la eliminación de las potencialmente dañinas.*** El repertorio inmaduro o sin seleccionar de linfocitos T consta de células cuyos receptores pueden reconocer cualquier antígeno peptídico (propio o extraño) mostrado por cualquier molécula del MHC (también propia o extraña). Además, en teoría, pueden expresarse receptores que no reconocen ningún complejo péptido-molécula del MHC. En todos los sujetos, los únicos linfocitos T útiles son aquellos específicos frente a péptidos extraños presentados por moléculas del MHC del sujeto, es decir, moléculas propias del MHC. Cuando los timocitos con doble positividad expresan por primera vez el TCR αβ, estos receptores se encuentran con péptidos propios (los únicos péptidos presentes normalmente en el timo) mostrados por moléculas propias del MHC (las únicas moléculas del MHC disponibles para mostrar péptidos), sobre todo en las células epiteliales tímicas de la corteza. El resultado de este reconocimiento está determinado, sobre todo, por la fuerza del encuentro entre el TCR y los complejos antígeno-MHC propios. La **selección positiva** es el proceso que conserva los linfocitos T que reconocen el MHC propio (con péptidos propios) con avidez baja. Este reconocimiento conserva las células que pueden ver antígenos mostrados por las moléculas del MHC del sujeto. Al mismo tiempo, las células se comprometen en la línea CD4 o CD8 en función de si el TCR de una célula individual reconoce, respectivamente, moléculas de las clases II o I del MHC. Además, en todos los sujetos, los linfocitos T que reconocen antígenos propios con avidez alta son en potencia perjudiciales, porque tal reconocimiento puede desencadenar la autoinmunidad. La **selección negativa** es el proceso por el cual se eliminan los timocitos cuyos TCR se unen con fuerza a antígenos peptídicos propios asociados a moléculas propias del MHC (v. fig. 8-18). El resultado neto de estos procesos de selección es que el repertorio de linfocitos T maduros que abandona el timo está restringido por el MHC propio y tolera muchos antígenos propios, y solo las células útiles completan su maduración. En los siguientes apartados expondremos los detalles de la selección positiva y de la negativa.



### Selección positiva de los timocitos: desarrollo del repertorio de linfocitos T restringido por el MHC propio

***La selección positiva es el proceso por el cual se estimula la supervivencia de los timocitos cuyo TCR se une con avidez baja (es decir, débilmente) a los complejos péptido propio-MHC propio*** (v. fig. 8-18). Los timocitos con doble positividad se producen sin estímulo antigénico y comienzan a expresar el TCR αβ con especificidades generadas de forma aleatoria, que pueden desviarse hacia el reconocimiento de estructuras similares al MHC. En la corteza tímica, estas células inmaduras se encuentran con células epiteliales que muestran diversos péptidos propios unidos a moléculas de las clases I y II del MHC. El reconocimiento débil de estos complejos péptido propio-MHC propio promueve la supervivencia de los linfocitos T. A los timocitos cuyos receptores no reconocen moléculas propias del MHC se les permite morir por una vía de apoptosis por defecto; este fenómeno se llama muerte por descuido (v. fig. 8-18). De este modo, la selección positiva asegura que los linfocitos T estén restringidos por el MHC propio.

***Durante la transición a partir de las células con doble positividad a las células con una sola positividad, los timocitos con un TCR restringido por la clase I del MHC se convertirán en células CD8⁺CD4⁻, y los timocitos con un TCR restringido por la clase II del MHC se convertirán en CD4⁺CD8⁻.*** Los linfocitos T inmaduros con doble positividad expresan un TCR que puede reconocer la clase I del MHC propio o la clase II del MHC propio. Se han propuesto dos modelos que explican el proceso de compromiso en una de las dos líneas, como resultado de lo cual los correceptores se emparejan correctamente con el TCR que reconoce una clase específica de molécula del MHC. El modelo estocástico o probabilístico indica que el compromiso de los linfocitos T inmaduros en cualquiera de las líneas depende de una probabilidad aleatoria de que una célula doblemente positiva se diferencie en un linfocito T CD4⁺ o CD8⁺. En este modelo, una célula que reconoce la clase I del MHC propio puede diferenciarse aleatoriamente en un linfocito T CD8⁺ (con el correceptor apropiado) y sobrevivir, o en un linfocito T CD4⁺ (con el correceptor «equivocado») que puede no recibir señales de supervivencia. En este proceso de diferenciación aleatoria en células de una sola positividad, el correceptor podría no reconocer las moléculas de la clase adecuada del MHC en alrededor de la mitad de los casos.

Un punto de vista aceptado más ampliamente es que el proceso de compromiso en una línea ligado a la selección positiva no es un proceso aleatorio sino que está dirigido por señales específicas que enseñan al linfocito T a convertirse en CD4⁺ o CD8⁺. Los modelos instructivos indican que el TCR restringido por la clase I y por la clase II produce diferentes señales que inducen de una forma activa la expresión del correceptor correcto y desactiva la expresión del otro correceptor. Se sabe que las células con doble positividad pasan a través de un estadio en el que expresan mucho CD4 y poco CD8. Si el TCR en tal célula está restringido por la clase I del MHC, cuando ve la clase I del MHC apropiado y el péptido propio recibirá una señal débil, porque la cantidad del correceptor CD8 es baja y, además, el CD8 se asocia peor a la tirosina cinasa Lck que el CD4. Estas señales débiles activan factores de transcripción como Runx3 que mantienen el fenotipo de linfocito T CD8⁺ al regular la expresión del CD8 y factores de transcripción situados a continuación, y comprometen al linfocito T CD8⁺ para que se convierta en un T linfocito citotóxico después de madurar completamente y de activarse con el antígeno. Por el contrario, si el TCR en la célula está restringido por la clase II,

cuando ve a la clase II, recibirá una señal fuerte, porque la cantidad de CD4 es alta y el CD4 se asocia relativamente bien a Lck. Estas fuertes señales activan al factor de transcripción GATA3, que compromete a las células hacia un destino CD4 e induce la expresión de un represor llamado ThPoK, que impide la expresión de genes definidores del linfocito T CD8$^{+}$.

***Los péptidos unidos a moléculas del MHC en las células epiteliales tímicas desempeñan una función esencial en la selección positiva.*** En el capítulo 6 describimos cómo las moléculas de las clases I y II del MHC de la superficie celular contienen siempre péptidos unidos. Estos péptidos, asociados al MHC en la célula presentadora de antígenos del timo, sirven probablemente para dos funciones en la selección positiva: primera, promueven la expresión estable en la superficie celular de moléculas del MHC, y segundo, pueden influir en las especificidades de los linfocitos T que se seleccionan. También está claro, a partir de varios estudios experimentales, que algunos péptidos son mejores que otros apoyando la selección positiva, y que diferentes péptidos difieren en los repertorios de linfocitos T que seleccionan. Estos resultados indican que el reconocimiento específico del antígeno, y no solo el del MHC, participa en la selección positiva. Una consecuencia de la selección positiva inducida por el péptido propio es que los linfocitos T que maduran tienen la capacidad de reconocer péptidos propios. Hemos mencionado en el capítulo 2 que la supervivencia de los linfocitos vírgenes antes del encuentro con los antígenos extraños requiere señales de supervivencia que aparentemente genera el reconocimiento de antígenos propios en los órganos linfáticos periféricos. Los mismos péptidos propios que median la selección positiva de los timocitos con doble positividad en el timo pueden participar en el mantenimiento con vida de los linfocitos T maduros vírgenes (de una sola positividad) en los órganos periféricos, como los ganglios linfáticos y el bazo.

El modelo de la selección positiva basado en el reconocimiento débil de antígenos propios plantea una cuestión fundamental: ¿cómo la selección positiva dirigida por el débil reconocimiento de antígenos propios produce un repertorio de linfocitos T maduros específicos frente a antígenos extraños? La respuesta probable es que la selección positiva permite sobrevivir y diferenciarse a muchos clones diferentes de linfocitos T, y que muchos de estos linfocitos T que reconocen péptidos propios con baja afinidad reconocerán de manera fortuita, y después de madurar, péptidos extraños con la suficiente afinidad alta como para activarse y generar respuestas inmunitarias útiles.

### *Selección negativa de los timocitos: tolerancia central*

***Los timocitos cuyos receptores reconocen complejos péptido-MHC en el timo con avidez alta sufren apoptosis (llamada selección negativa) o se diferencian en linfocitos T reguladores*** (v. fig. 8-18). Entre los linfocitos T con doble positividad que se generan en el timo, algunos pueden expresar un TCR que reconoce antígenos propios con alta afinidad. Los péptidos presentes en el timo son péptidos propios derivados de antígenos proteínicos expresados de forma amplia, así como de algunas proteínas que se consideran limitadas a tejidos particulares. (Recuerde que los microbios que entran a través de vías frecuentes, como el epitelio, son capturados y transportados a los ganglios linfáticos y tienden a no entrar en el timo.) En los linfocitos T inmaduros, una consecuencia importante del reconocimiento con avidez elevada del antígeno es el desencadenamiento de la apoptosis, lo que conduce a la muerte o eliminación de las células. Por tanto, muchos de los timocitos inmaduros que expresan receptores de afinidad alta para los antígenos propios en el timo son eliminados, lo que da lugar a la selección negativa del repertorio de linfocitos T. Este proceso elimina los linfocitos T autorreactivos en potencia perjudiciales, y es uno de los mecanismos que asegura que el sistema inmunitario no responda a muchos antígenos propios, lo que se llama tolerancia frente a lo propio. La tolerancia inducida en los linfocitos B inmaduros y el reconocimiento de antígenos propios en los órganos linfáticos generadores (o centrales) también se llama tolerancia central, para contrastarla con la tolerancia periférica inducida en los linfocitos B maduros por los antígenos propios de los tejidos periféricos. Expondremos con más detalle los mecanismos y la importancia fisiológica de la tolerancia inmunitaria en el capítulo 15.

La eliminación de los linfocitos T autorreactivos inmaduros puede ocurrir en el estadio de doble positividad en la corteza y en los linfocitos T de una sola positividad recién generados en la médula. Las células presentadoras de antígenos tímicas que median la selección negativa son, sobre todo, células dendríticas y macrófagos derivados de la médula ósea, ambos abundantes en la médula, y las células epiteliales tímicas medulares, mientras que las células epiteliales corticales son especialmente eficaces (y quizás de forma única) en la inducción de la selección positiva. Los linfocitos T con doble positividad salen de la médula tímica gracias a las quimiocinas. En la médula, las células epiteliales medulares tímicas expresan una proteína nuclear llamada **AIRE** (**regulador autoinmunitario,** del inglés *autoimmune regulator*) que induce la expresión de varios genes específicos de tejido en el timo. Estos genes se expresan normalmente solo en órganos periféricos específicos. Su expresión en el timo dependiente de AIRE facilita que muchos péptidos específicos de tejido sean presentados a los linfocitos T en desarrollo, lo que facilita la eliminación (selección negativa) de estas células. Una mutación en el gen que codifica AIRE da lugar a un síndrome poliendocrino autoinmunitario, lo que subraya la importancia del AIRE en la mediación de la tolerancia central a antígenos específicos de tejido (v. capítulo 15).

El mecanismo de selección negativa en el timo es la inducción de la muerte por apoptosis. Al contrario que el fenómeno de la muerte por descuido, que se produce sin la selección positiva, en la selección negativa se generan señales activas promotoras de la muerte cuando el TCR de los timocitos inmaduros se une con elevada afinidad al antígeno. La inducción gracias a las señales del TCR de una proteína proapoptósica llamada Bim desempeña probablemente una función crucial en la inducción del aumento de la permeabilidad mitocondrial y la apoptosis del timocito durante la selección negativa (v. capítulo 15). También está claro que el reconocimiento con elevada avidez del antígeno por los linfocitos T inmaduros desencadena la apoptosis, pero el mismo reconocimiento por los linfocitos maduros, en concierto con otras señales, inicia las respuestas de linfocitos T (v. capítulo 9). No se ha definido la base bioquímica de esta diferencia fundamental.

***El reconocimiento de antígenos propios en el timo puede generar una población de linfocitos T reguladores CD4$^{+}$ que actúa evitando las reacciones autoinmunitarias*** (v. capítulo 15). No está claro qué factores determinan la elección entre los dos destinos alternativos de los linfocitos T inmaduros que reconocen antígenos propios con elevada avidez, en concreto, la eliminación de los linfocitos T inmaduros y el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Es posible que una avidez ligeramente menor en las interacciones que la requerida para la eliminación pueda conducir al desarrollo de linfocitos T reguladores, pero todavía carecemos de pruebas claras de la existencia de este tipo de discriminación fina.

### Linfocitos T γδ

***Los timocitos que expresan el TCR αβ y el TCR γδ son líneas separadas con un precursor común.*** En los timos fetales, los primeros reordenamientos génicos del TCR afectan a los *loci* γ y δ. La recombinación de los *loci* γ y δ del TCR procede de una forma análoga a los reordenamientos génicos del receptor para el antígeno, aunque el orden del reordenamiento parece menos rígido que en otros *loci*. En un linfocito T en desarrollo con doble negatividad, en principio es posible el reordenamiento de los *loci* β, γ o δ del TCR. Si una célula tiene éxito en el reordenamiento productivo de los *loci* γ del TCR, así como del *locus* δ del TCR antes de que haga un reordenamiento productivo del *locus* β del TCR, es seleccionada en la línea del linfocito T γδ. Esto ocurre en alrededor del 10% de los linfocitos T con doble negatividad en desarrollo. Alrededor del 90% de las veces, se realiza en primer lugar un reordenamiento génico productivo del *locus* β del TCR. En esta situación, las señales del pre-TCR seleccionan estas células para que maduren en una línea del linfocito T αβ, y la eliminación final del δ del TCR cuando el α del TCR se reordena (el *locus* δ del TCR está embebido en el *locus* α del TCR) da lugar al compromiso irreversible en la línea αβ.

La diversidad del repertorio del linfocito T γδ es, en teoría, incluso mayor que la del repertorio del linfocito T αβ, en parte porque las secuencias de reconocimiento del heptámero-nonámero adyacentes a los segmentos D permiten la unión D a D. Sin embargo, y paradójicamente, la diversidad real de TCR γδ expresados es limitada porque solo se usan algunos de los segmentos V, D y J disponibles en los linfocitos T γδ maduros, por razones desconocidas. Esta diversidad limitada recuerda a la diversidad limitada del subgrupo B-1 de linfocitos B y está de acuerdo con la idea de que los linfocitos T γδ sirven como defensa temprana contra un número limitado de microbios que se encuentran con frecuencia en las barreras epiteliales. Las funciones de los linfocitos T γδ se describen en el capítulo 10.

Otra pequeña población, llama de linfocitos NKT, también se desarrolla en el timo; se describirán también en el capítulo 10.

## RESUMEN

- Los linfocitos B y T surgen de un precursor común de la médula ósea que se compromete en la línea del linfocito. La maduración del linfocito B tiene lugar en la médula ósea, mientras que los progenitores tempranos del linfocito T migran al timo y allí completan su maduración. La maduración temprana se caracteriza por una proliferación celular inducida por citocinas, sobre todo la IL-7, lo que lleva a la expansión de varios linfocitos que acaban de comprometerse en líneas individuales.
- Las señales extracelulares inducen la activación de factores de transcripción que inducen, a su vez, la expresión de genes específicos de línea y la apertura de *loci* génicos del receptor para el antígeno a nivel de accesibilidad de la cromatina.
- El desarrollo del linfocito B y T implica el reordenamiento somático de los segmentos génicos del receptor para el antígeno y la expresión inicial de la cadena pesada μ de Ig en los precursores del linfocito B y de las moléculas β del TCR en los precursores del linfocito T. La expresión inicial de prerreceptores para el antígeno y la posterior expresión de receptores para el antígeno son esenciales para la supervivencia, la expansión y la maduración de los linfocitos en desarrollo y para los procesos de selección que conducen a un repertorio diverso de especificidades útiles frente a antígenos.
- Los receptores para el antígeno de los linfocitos B y T son codificados por genes del receptor compuestos de un número limitado de segmentos génicos que están separados en los *loci* del receptor para el antígeno situados en línea germinal, pero que se recombinan somáticamente en los linfocitos B y T en desarrollo.
- *Loci* separados codifican la cadena pesada de Ig, la cadena ligera κ de Ig, la cadena ligera λ de Ig, la cadena β del TCR, las cadenas α y δ del TCR y la cadena γ del TCR. Estos *loci* contienen los segmentos génicos V, J y, solo en los *loci* de la cadena pesada de Ig, y β y δ del TCR, D. Los segmentos J se disponen inmediatamente en sentido 5′ a los exones que codifican los dominios constantes, y los segmentos V se disponen a una gran distancia en sentido 5′ de los segmentos J. Cuando están presentes, los segmentos D se disponen entre los grupos V y J. El reordenamiento somático de los *loci* de la Ig y el TCR implica la unión de segmentos D y J en los *loci* que contienen segmentos D, seguida de la unión del segmento V a los segmentos DJ recombinados en estos *loci* o la unión directa V a J en los otros *loci*.
- Este proceso de recombinación génica somática está mediado por un complejo enzimático recombinasa que abarca los componentes específicos del linfocito Rag-1 y Rag-2.
- La diversidad de repertorios de anticuerpos y TCR se genera por asociaciones combinatorias de múltiples genes V, D y J en línea germinal, y la diversidad en la unión generada por la adición o eliminación de nucleótidos aleatorios en los lugares de recombinación. Estos mecanismos generan la mayor diversidad en las uniones de los segmentos que forman las terceras regiones hipervariables de los polipéptidos que constituyen el anticuerpo y el TCR.
- La maduración del linfocito B se produce en estadios caracterizados por diferentes patrones de reordenamiento génico y expresión de las Ig. En los precursores más tempranos del linfocito B, llamados prolinfocitos B, los genes de Ig están al principio en configuración en línea germinal y los reordenamientos D a J se producen en el *locus* de la cadena pesada de la Ig.
- En la transición de pro-B a pre-B se completa la recombinación V-D-J en el *locus* de la cadena Ig H. Se produce un transcripto primario de ARN que contiene el exón VDJ y los exones del gen C de Ig, y el exón VDJ se corta hasta los exones de la región μ C del ARN de la cadena pesada para generar un ARNm maduro que se traduce en una cadena pesada μ en las células en las que se ha producido un reordenamiento en el marco de lectura. El pre-BCR se forma por el emparejamiento de la cadena μ con un sustituto de cadena ligera y su asociación con las moléculas transmisoras de señales Igα e Igβ. Este receptor produce señales de supervivencia y proliferación, y también señales que inhiben el reordenamiento en el otro alelo de la cadena pesada (exclusión alélica).
- A medida que las células se diferencian en linfocitos B inmaduros, la recombinación V-J se produce al principio en el *locus* κ de la Ig y se expresa la cadena ligera. Las cadenas pesadas y ligeras se ensamblan entonces en moléculas intactas de IgM y se expresan en la superficie celular. Los linfocitos B inmaduros abandonan la

médula ósea para poblar los tejidos linfáticos periféricos, donde completan su maduración. En el estadio de linfocito B maduro, la síntesis de cadenas pesadas μ y δ se produce en paralelo mediada por el corte y empalme alternativo de transcriptos primarios de ARN de cadena pesada, y se expresan la IgM y la IgD de membrana.

- Durante la maduración del linfocito B, a los linfocitos B inmaduros que expresan receptores de afinidad alta para el antígeno específicos frente a antígenos propios presentes en la médula ósea se les induce a editar sus genes del receptor o estas células son eliminadas. La edición del receptor conlleva un reordenamiento adicional en el *locus* κ de la Ig y, puede conllevar un reordenamiento génico de la cadena ligera λ de Ig. Los linfocitos B que expresan cadenas ligeras λ son, con frecuencia, células que han editado el receptor.
- La maduración del linfocito T en el timo también progresa en estadios distinguidos por el patrón de expresión de genes del receptor para el antígeno, las moléculas correceptoras CD4 y CD8 y por la localización de los acontecimientos de desarrollo en el timo. Los primeros inmigrantes de la línea T que llegan al timo no expresan TCR, CD4 ni CD8. Los linfocitos T en desarrollo dentro del timo, llamados timocitos, pueblan inicialmente la corteza externa, donde proliferan, reordenan los genes del TCR e inducen la expresión en la superficie CD3, TCR, CD4 y CD8. A medida que las células maduran, migran desde la corteza a la médula.
- Los timocitos menos maduros, llamados prolinfocitos T, son $CD4^-CD8^-$ (doble negatividad), y los genes del TCR están inicialmente en configuración en línea germinal en este estadio. El reordenamiento de los genes de las cadenas β, δ y γ del TCR se produce en este estadio.
- En el estadio pre-T, los timocitos siguen siendo doblemente negativos, pero la recombinación V-D-J se completa en el *locus* de la cadena β del TCR. Los transcriptos primarios de la cadena β se expresan y procesan para colocar un exón VDJ adyacente a un segmento $C_\beta$ y se producen cadenas polipeptídicas β del TCR. En las células en las que la disposición ha sido productiva, la cadena β del TCR se asocia a la proteína pre-Tα invariante para formar un pre-TCR. El pre-TCR transmite señales que inhiben el reordenamiento en el otro alelo de la cadena β (exclusión alélica) y promueve la diferenciación hacia el estadio de expresión dual CD4 y CD8 y la mayor proliferación de los timocitos inmaduros. En el estadio $CD4^+CD8^+$ (doble positividad) del desarrollo del linfocito T se produce la recombinación V-J en el *locus* α del TCR, se producen cadenas polipeptídicas α y se expresan cantidades bajas de TCR en la superficie celular.
- Los procesos de selección dirigen la maduración de los timocitos que expresan el TCR con doble positividad y modelan el repertorio de linfocitos T hacia la restricción por el MHC propio y la tolerancia frente a lo propio.
- La selección positiva de timocitos TCR αβ $CD4^+CD8^+$ requiere el reconocimiento con avidez baja de complejos péptido-MHC en las células epiteliales tímicas, lo que rescata a las células de una muerte programada. A medida que maduran los timocitos TCR αβ, se mueven hacia la médula y se convierten en $CD4^+CD8^-$ o $CD8^+CD4^-$. El compromiso en una línea acompaña a la selección positiva. Da lugar al emparejamiento del TCR que reconoce la clase I del MHC con la expresión de CD8 y al silenciamiento del CD4; los TCR que reconocen moléculas de la clase II del MHC expresan el CD4 y pierden el CD8.
- La selección negativa de los timocitos TCR αβ $CD4^+CD8^+$ con doble positividad se produce cuando estas células reconocen, con elevada avidez, antígenos presentes en el timo. Este proceso es responsable de la tolerancia frente a muchos antígenos propios. Los timocitos medulares siguen siendo seleccionados de forma negativa, y las células que no se eliminan adquieren la capacidad de diferenciarse en linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$ vírgenes y, finalmente, de emigrar a los tejidos linfáticos periféricos.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Desarrollo temprano del linfocito B y recombinación V(D)J


Clark MR, Mandal M, Ochiai K, Singh H: Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signaling, *Nature Reviews Immunology* 14:69-80, 2014.

Cobaleda C, Busslinger M: Developmental plasticity of lymphocytes, *Current Opinion in Immunology* 20:139-148, 2008.

Jenkinson EJ, Jenkinson WE, Rossi SW, Anderson G: Nature Reviews Immunology, *The thymus and T-cell commitment: the right choice for Notch?* 6:551-555, 2006.

Johnson K, Reddy KL, Singh H: Molecular pathways and mechanisms regulating the recombination of immunoglobulin genes during B-lymphocyte development, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 650:133-147, 2009.

Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, Alt FW: Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus, *Annual Review of Immunology* 24:541-570, 2006.

Nemazee D: Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance, *Nature Reviews Immunology* 6:728-740, 2006.

Schatz DG, Ji Y: Recombination centers and the orchestration of V(D)J recombination, *Nature Reviews Immunology* 11:251-263, 2011.


### Desarrollo del linfocito T


Boehm T: Thymus development and function, *Current Opinion in Immunology* 20:178-184, 2008.

Carpenter AC, Bosselut R: Decision checkpoints in the thymus, *Nature Immunology* 11:666-673, 2010.

Godfrey DI, Stankovic S, Baxter AG: Raising the NKT cell family, *Nature Immunology* 11:197-206, 2010.

Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance, *Annual Review of Immunology* 24:571-606, 2006.

Maillard I, Fang T, Pear WS: Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway, *Annual Review of Immunology* 23:945-974, 2005.

Rodewald HR: Thymus organogenesis, *Annual Review of Immunology* 26:355-388, 2008.

Rothenberg EV, Moore JE, Yui MA: Launching the T-cell-lineage developmental programme, *Nature Reviews Immunology* 8:9-21, 2008.

Singer A, Adoro S, Park JH: Lineage fate and intense debate: myths, models and mechanisms of CD4 versus CD8 lineage choice, *Nature Reviews Immunology* 8:788-801, 2008.

Stritesky GL, Jameson SC, Hogquist KA: Selection of self-reactive T cells in the thymus, *Annual Review of Immunology* 30:95-114, 2012.

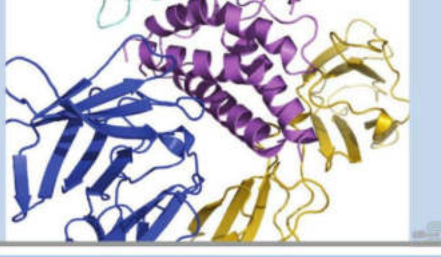
Taniuchi I, Ellmeier W: Transcriptional and epigenetic regulation of CD4/CD8 lineage choice, *Advances in Immunology* 110:71-110, 2011.


### Micro-ARN y desarrollo del linfocito


Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ: Micromanagement of the immune system by microRNAs, *Nature Reviews Immunology* 8:120-130, 2008.

O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D: microRNA regulation of inflammatory responses, *Annual Review of Immunology* 30:295-312, 2012.

Xiao C, Rajewsky K: MicroRNA control in the immune system: basic principles, *Cell* 136:26-36, 2009.



CAPÍTULO

# 9

# Activación de los linfocitos T





El proceso de activación del linfocito T genera, a partir de un pequeño grupo de linfocitos vírgenes específicos frente a un antígeno, un gran número de linfocitos efectores con la misma especificidad que actúan para eliminar a ese antígeno y una población de linfocitos memoria de vida larga que pueden reaccionar rápidamente contra el antígeno en el caso de que se reintroduzca. Una característica fundamental de la respuesta del linfocito T, como la de todas las respuestas inmunitarias adaptativas, es que es muy específica del antígeno que desencadena la respuesta. La activación inicial de los linfocitos T vírgenes y las fases efectoras de las respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por el linfocito T las desencadena el reconocimiento del antígeno por los receptores para el antígeno de los linfocitos T. En el capítulo 6 describimos la especificidad de los linfocitos T hacia fragmentos peptídicos, derivados de antígenos proteínicos, que están unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y son mostrados por él. En el capítulo 7 describimos los receptores para el antígeno y otras moléculas de los linfocitos T implicadas en la activación de los linfocitos T por los antígenos. En este capítulo describiremos la biología de la activación del linfocito T. Comenzaremos con unas breves generalidades de la activación del linfocito T, expondremos la función de los coestimuladores y otras señales proporcionadas por la célula presentadora de antígenos (APC) en la activación del linfocito T, y describiremos la secuencia de proliferación y diferenciación que ocurre cuando los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ reconocen los antígenos extraños. La generación y funciones de los linfocitos efectores CD4⁺ se describirán en el capítulo 10 y el papel de los linfocitos T efectores CD8⁺ en el capítulo 11. De este modo, los capítulos 9, 10 y 11 cubren juntos la biología de la activación y función del linfocito T en la inmunidad celular.

## GENERALIDADES DE LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

***La activación inicial de los linfocitos T vírgenes ocurre, sobre todo, en los órganos linfáticos secundarios, a través de los cuales estas células circulan normalmente y donde pueden encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas maduras*** (fig. 9-1). En el timo se generan clones de linfocitos T, cada uno con una especificidad diferente, antes de la exposición al antígeno. Los linfocitos T vírgenes, que no han reconocido ni respondido a ningún antígeno, circulan a través del cuerpo en un estado de reposo y adquieren capacidades funcionales poderosas solo después de activarse. Esta activación de los linfocitos T vírgenes se produce en los órganos linfáticos especializados, donde se reúnen los linfocitos vírgenes y las APC (v. capítulos 2 y 6).

***Los linfocitos T vírgenes se mueven por los órganos linfáticos de forma transitoria interactuando con muchas células dendríticas y se detienen cuando encuentran al antígeno frente al cual expresan receptores específicos.*** Las células dendríticas de los órganos linfáticos pueden estar presentando muchos antígenos diferentes. Los linfocitos T están en constante movimiento, guiados sobre todo por la red reticular de fibroblastos, un sustrato en forma de matriz producido por las células reticulares fibroblásticas en la zona de linfocitos T de los órganos linfáticos. El reconocimiento del antígeno da lugar a la generación de señales bioquímicas que detienen rápidamente a los linfocitos T. Este proceso estabiliza el contacto entre los linfocitos T y las APC que expresan el antígeno relevante, y permite iniciar el programa de activación del linfocito T.

***El reconocimiento del antígeno junto con otros estímulos activadores induce varias respuestas en los linfocitos T: la secreción de citocinas; la proliferación, lo que aumenta el número de células en clones específicos frente al antígeno (lo que se llama expansión clonal); y la diferenciación de las células vírgenes en linfocitos efectores y memoria*** (fig. 9-2). Además, el proceso de activación de los linfocitos T se asocia a cambios en la expresión de numerosas moléculas de la superficie, muchas de las cuales desempeñan funciones importantes en la inducción y regulación de las respuestas. Las citocinas dirigen la proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados por el antígeno. La expansión clonal y la diferenciación aumentan con varios

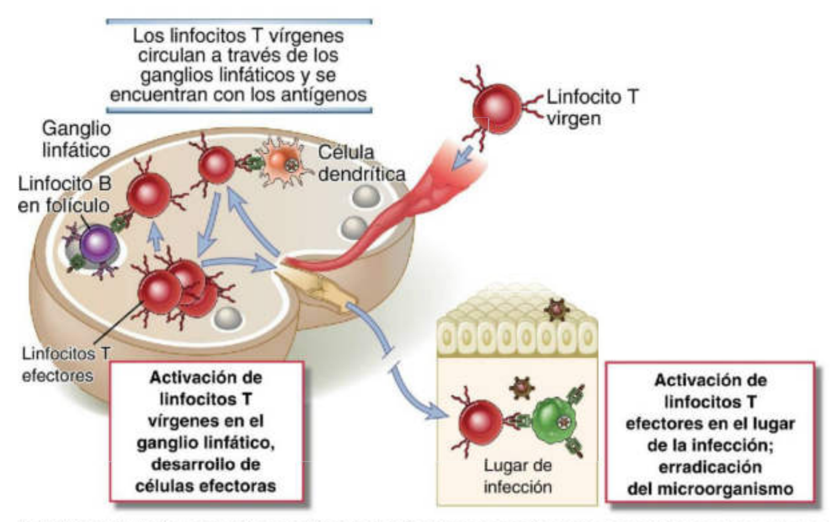



**FIGURA 9-1 Activación de los linfocitos T vírgenes y efectores por el antígeno.** Los antígenos que transportan las células dendríticas a los ganglios linfáticos los reconocen los linfocitos T vírgenes que recirculan a través de estos ganglios linfáticos. Los linfocitos T se activan para diferenciarse en células efectoras, que pueden retenerse en los órganos linfáticos para ayudar a los linfocitos B o migrar a los lugares de infección, en lo que las células efectoras las activan de nuevo los antígenos y realizan varias funciones, como la activación del macrófago.

mecanismos de amplificación por retroalimentación positiva. Por ejemplo, los linfocitos T activados envían señales a las APC, lo que incrementa su capacidad de activar a los linfocitos T. Al mismo tiempo, algunas moléculas de superficie expresadas en los linfocitos T activados, así como las citocinas secretadas por estas células, tienen funciones reguladoras que sirven para establecer límites seguros a la respuesta. Los pasos en las respuestas de los linfocitos T y la naturaleza de las asas de retroalimentación positiva y negativa se describen más adelante en este capítulo.

***Las células presentadoras de antígenos no solo presentan antígenos, sino que también proporcionan los estímulos que guían la magnitud y naturaleza de la respuesta de los linfocitos T.*** Estos estímulos comprenden moléculas de la superficie y citocinas secretadas. Diferentes tipos de APC pueden expresar distintas señales que inducen el desarrollo de diferentes tipos de células efectoras. En este capítulo y en el capítulo 10 se describen estas funciones de las APC en la instrucción a los linfocitos T sobre cómo responder.

***Los linfocitos T efectores reconocen antígenos en los órganos linfáticos o en los tejidos periféricos extralinfáticos y son activados para realizar funciones responsables de la eliminación de microbios y, en estados morbosos, de la lesión tisular.*** Mientras que las células vírgenes se activan sobre todo en los órganos linfáticos, las células efectoras diferenciadas pueden responder a los antígenos y actuar en cualquier tejido (v. fig. 9-1). El proceso de diferenciación a partir de células vírgenes da a las células la capacidad de realizar estas funciones especializadas y a la capacidad de migrar a cualquier lugar de infección o inflamación. En estos lugares, las células efectoras se encuentran de nuevo con el antígeno al cual son específicas y responden de manera que sirven para eliminar la fuente del antígeno. Los linfocitos T efectores de la línea $CD4^+$ secretan citocinas y expresan moléculas en la superficie celular que pueden activar a otras células inmunitarias; estas células efectoras se clasifican en subpoblaciones en función de sus perfiles de citocina y funciones (v. capítulo 10). Algunas de estas células cooperadoras diferenciadas activan los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados; otras secretan citocinas que reclutan leucocitos y así estimulan la inflamación; otras potencian las funciones de barrera de las mucosas; y aún otras permanecen en los órganos linfáticos y ayudan a los linfocitos B a diferenciarse en células que secretan anticuerpos. Los linfocitos T citotóxicos (CTL, del inglés *cytotoxic T lymphocyte*) $CD8^+$, las células efectoras de la línea $CD8^+$, matan a las células infectadas y a las células tumorales que presentan antígenos asociados a la clase I del MHC, y también secretan citocinas que activan los macrófagos y producen inflamación.

***Los linfocitos T memoria que se generan tras la activación del linfocito T son células de vida larga con una capacidad potenciada de reaccionar contra el antígeno.*** Estas células están en la reserva de linfocitos recirculantes y abundan en los tejidos mucosos y en la piel, así como en los órganos linfáticos. Después de que disminuya la respuesta del linfocito T, hay muchas más células memoria del clon que responde que linfocitos T vírgenes había antes de la respuesta. Estas células memoria responden con rapidez al posterior encuentro con el antígeno y generan células efectoras nuevas, que eliminan el antígeno.

***Las respuestas de los linfocitos T declinan después de la eliminación del antígeno por las células efectoras.*** Este proceso de contracción es importante para devolver el sistema inmunitario a un estado de equilibrio u homeostasis. Ocurre, sobre todo, porque la mayoría de los linfocitos T efectores activados por el antígeno mueren por apoptosis. Una razón de esto es que, a medida que se elimina el antígeno, los linfocitos se ven privados de los estímulos para la supervivencia que proporcionan normalmente el antígeno y los coestimuladores y citocinas producidos durante las reacciones inflamatorias al antígeno. Se calcula que más del 90% de los linfocitos T específicos frente al antígeno que surgen por la expansión clonal mueren por apoptosis a medida que se elimina el antígeno. Además, las vías inhibidoras activadas por el reconocimiento del antígeno actúan controlando la magnitud y duración de la respuesta.

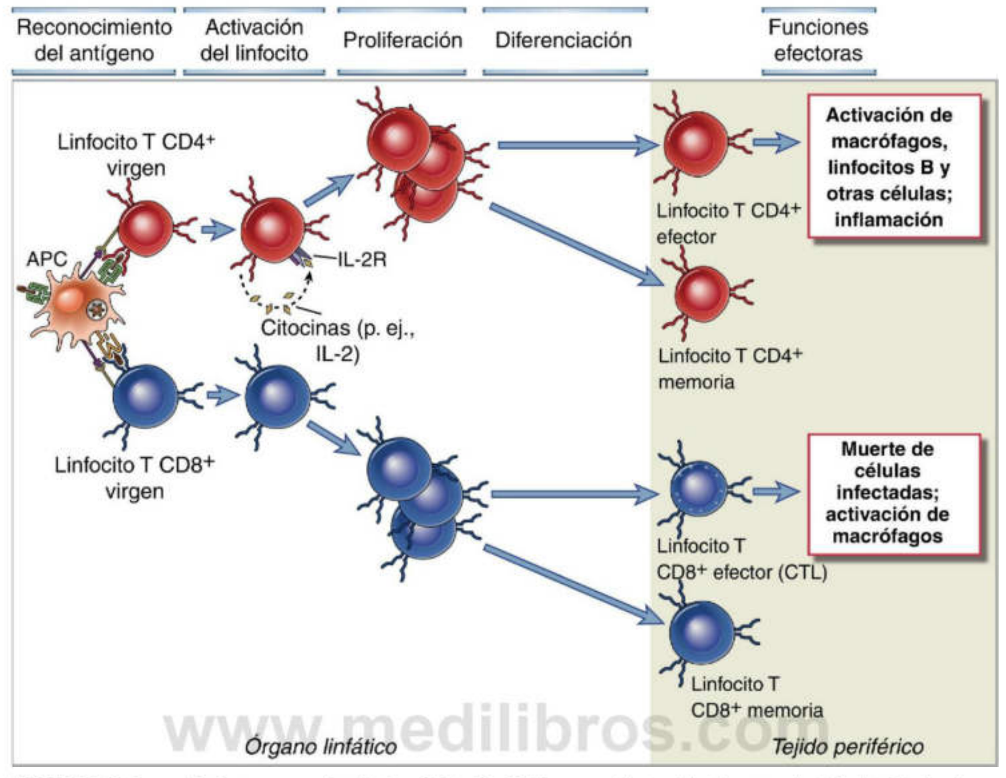





**FIGURA 9-2 Fases de las respuestas de los linfocitos T.** El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T induce la secreción de citocinas (p. ej., IL-2), particularmente en los linfocitos T CD4+, la expansión clonal como resultado de la proliferación celular y la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras o células memoria. En la fase efectora de la respuesta, los linfocitos T efectores CD4+ responden al antígeno produciendo citocinas que ejercen varias acciones, como el reclutamiento y la activación de los leucocitos y la activación de los linfocitos B, en tanto que los CTL CD8+ responden matando a otras células.

Tras estas generalidades, procederemos a exponer las señales requeridas para la activación del linfocito T y los pasos comunes a los linfocitos T CD4+ y CD8+. Concluiremos con una exposición de las células memoria y de la declinación de las respuestas inmunitarias.

## SEÑALES PARA LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

***La proliferación de los linfocitos T y su diferenciación en células efectoras y memoria requieren el reconocimiento del antígeno, coestimulación y citocinas.*** En este apartado resumiremos la naturaleza de los antígenos reconocidos por los linfocitos T y expondremos los coestimuladores específicos y receptores que contribuyen a la activación del linfocito T. Las citocinas se expondrán más adelante en este capítulo y en el capítulo 10.

### Reconocimiento del antígeno

***El antígeno siempre es la primera señal necesaria para la activación de los linfocitos, lo que asegura que la respuesta inmunitaria resultante es específica del antígeno.*** Como los linfocitos T CD4+ y CD8+ reconocen complejos péptido-MHC mostrados por las APC, pueden responder solo a antígenos proteínicos, la fuente natural de péptidos, o a sustancias químicas que modifican proteínas. Además del reconocimiento de los péptidos mostrados por las moléculas del MHC por el TRC, otras diversas proteínas de superficie del linfocito T participan en el proceso de activación de este linfocito (v. fig. 7-9). Entre ellas están las moléculas de adhesión, que estabilizan la interacción de los linfocitos T con la APC; los correceptores, que generan señales bioquímicas que actúan en concierto con las señales procedentes del complejo TCR; y los coestimuladores, que se describirán más adelante. La naturaleza de las señales bioquímicas producidas por los receptores para el antígeno y la función de estas señales en las respuestas funcionales de los linfocitos T se exponen en el capítulo 7.

***La activación de los linfocitos T vírgenes requiere el reconocimiento del antígeno presentado por las células dendríticas.*** Esta función crucial de las células dendríticas en el inicio de la respuesta del linfocito T es por lo que estas APC están en los lugares adecuados para interactuar con los linfocitos T vírgenes (v. capítulo 6). Además, la activación de los linfocitos T vírgenes depende de señales como las de los coestimuladores (que se expondrá más adelante) que se expresan en gran cantidad en las células dendríticas. Los antígenos proteínicos que atraviesan las barreras epiteliales o se producen en los tejidos son capturados por las células dendríticas y transportados a los ganglios linfáticos. Los antígenos que entran en la circulación pueden ser capturados por las células dendríticas del bazo. Si estos antígenos son componentes de microbios o

se administran con adyuvantes (como en las vacunas), la respuesta inmunitaria innata resultante conduce a la activación de las células dendríticas y a la expresión de coestimuladores. Las células dendríticas con antígenos capturados migran a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos de drenaje. Como se expuso en el capítulo 6, los linfocitos T vírgenes y las células dendríticas maduras son arrastrados a las zonas de los linfocitos T de los órganos linfáticos secundarios por quimiocinas producidas en esos lugares que se unen al receptor de quimiocinas CCR7 situado en las células. En el momento en que las células dendríticas maduras alcanzan la zona de linfocitos T, muestran los péptidos antigénicos situados en las moléculas del MHC y también expresan coestimuladores. Las células dendríticas presentan péptidos derivados de antígenos proteínicos interiorizadas por endocitosis asociados a moléculas de la clase II del MHC a los linfocitos T CD4+ vírgenes, y péptidos derivados de proteínas citosólicas y nucleares mostrados por moléculas de la clase I del MHC a los linfocitos T CD8+ (v. capítulo 6).

Los linfocitos T efectores diferenciados pueden responder a antígenos presentados por células diferentes a las células dendríticas. En las respuestas inmunitarias humorales, los linfocitos B presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores y son los receptores de las señales activadoras procedentes de las células cooperadoras (v. capítulo 12); en las respuestas inmunitarias celulares, los macrófagos presentan los antígenos a los linfocitos T CD4+ y estos responden (v. capítulo 10); y casi todas las células nucleadas pueden presentar el antígeno a los CTL CD8+ y sufrir su efecto lítico (v. capítulo 11).

## Papel de la coestimulación en la activación del linfocito T

***La proliferación y la diferenciación de los linfocitos T vírgenes requieren señales proporcionadas por moléculas situadas en las APC, llamadas coestimuladores, además de las señales inducidas por el antígeno*** (fig. 9-3). La necesidad de señales coestimuladoras la indicó por primera vez el hallazgo experimental de que cuando solo el receptor para el antígeno del linfocito T enviaba señales (p. ej., inducido por anticuerpos anti-CD3 que entrecruzan los complejos TCR-CD3, que simulan el antígeno) daba lugar a respuestas menores que las observadas con antígenos presentados por APC activadas. Este resultado indicaba que las APC debían expresar moléculas, además del antígeno, necesarias para la activación del linfocito T. Estas moléculas se llaman **coestimuladores,** y la «segunda señal» para la activación del linfocito T se llama **coestimulación,** porque funciona junto con el antígeno (señal 1) para estimular a los linfocitos T. Sin la coestimulación, los linfocitos T que se encuentran con los antígenos no responden y mueren por apoptosis, o entran en un estado de falta de reactividad prolongada (v. capítulo 15).

### *La familia de coestimuladores B7:CD28*

***La vía coestimuladora mejor caracterizada en la activación del linfocito T es aquella en que interviene el receptor de superficie del linfocito T llamado CD28, que se une a las moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) expresadas en las APC activadas.*** El CD28 se descubrió cuando se investigó la capacidad de anticuerpos contra moléculas de superficie del linfocito T humano de potenciar las respuestas de los linfocitos T cuando se añadían junto con un anticuerpo activador anti-CD3. A esto le siguió pronto la identificación de ligandos para el CD28, llamados B7, que después resultaron ser dos proteínas homólogas, llamadas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86). El papel esencial del CD28, B7-1 y B7-2 (en conjunto llamados B7) en la activación del linfocito T se ha establecido no solo mediante experimentos con anticuerpos que entrecruzan el receptor, sino en inmunodeficiencias graves de linfocitos T provocadas anulando los genes que codifican estas proteínas en ratones, y mediante la capacidad de las sustancias que se unen a moléculas de B7 de bloquear e inhibir diversas respuestas de linfocitos T en animales de experimentación y en humanos. El desarrollo de sustancias terapéuticas basadas en estos principios se describirá más adelante.



B7-1 y B7-2 son glucoproteínas integrales de membrana de cadena única con una estructura similar, cada una con dos dominios extracelulares del tipo inmunoglobulina (Ig). El CD28 es un homodímero unido por enlaces disulfuro, y cada subunidad tiene un solo dominio extracelular de Ig. Se expresa en más del 90% de los linfocitos T CD4+ y en el 50% de los linfocitos T CD8+ en los seres humanos (y en todos los linfocitos T vírgenes en los ratones).

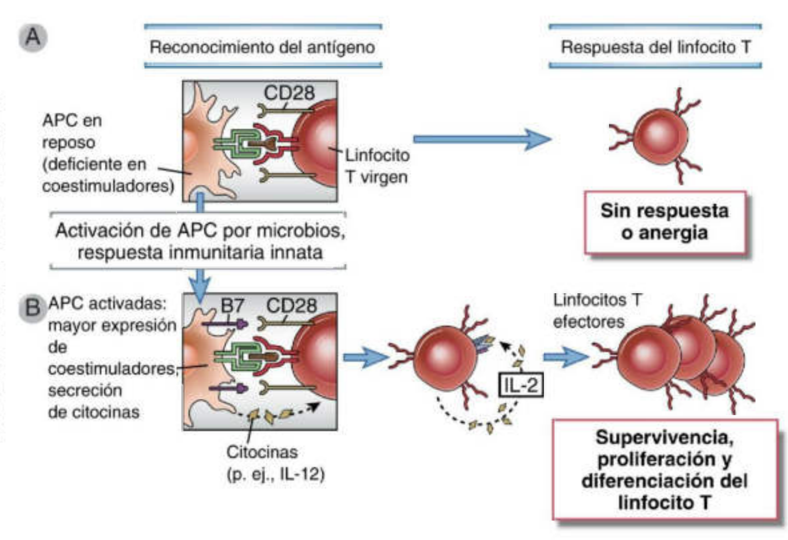



**FIGURA 9-3 Funciones de los coestimuladores en la activación del linfocito T.** **A.** Las APC en reposo (habitualmente células dendríticas que presentan antígenos propios) expresan pocos o ningún coestimulador y no activan los linfocitos T vírgenes. (El reconocimiento del antígeno sin coestimulación puede volver a los linfocitos T arreactivos [tolerantes]; expondremos este fenómeno en el capítulo 15.) **B.** Los microbios y las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas activan las APC para que expresen coestimuladores, como las moléculas B7. Las APC (que habitualmente presentan antígenos microbianos) se hacen entonces capaces de activar a los linfocitos T vírgenes. Las APC activadas también producen citocinas como la IL-12, que estimulan la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células efectoras.

***La expresión de los coestimuladores B7 está regulada y asegura que las respuestas del linfocito T se inicien solo cuando es necesario.*** Las moléculas B7 se expresan, sobre todo, en las APC, incluidas las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B. Faltan o se expresan con baja intensidad en las APC en reposo y las inducen varios estímulos, como los productos microbianos que se unen a los receptores del tipo *toll* y citocinas como el interferón γ (IFN-γ) producidas durante las reacciones inmunitarias innatas a los microbios. La inducción de coestimuladores por los microbios y las citocinas de la inmunidad innata promueve respuestas de linfocitos T a los antígenos microbianos. Esta es una ilustración excelente de la función de las respuestas inmunitarias innatas en la potenciación de la inmunidad adaptativa (v. capítulo 4). Además, los linfocitos T CD4⁺ activados aumentan por sí mismos la expresión de coestimuladores B7 en las APC por una vía que depende del CD40, lo que se describirá después, y proporciona un asa de retroalimentación que sirve para amplificar las respuestas del linfocito T. De todas las posibles APC, las células dendríticas maduras expresan las mayores cantidades de coestimuladores y, como resultado de ello, son los estimuladores más potentes de los linfocitos T vírgenes. Los patrones temporales de expresión de B7-1 y B7-2 difieren; B7-2 se expresa de forma constitutiva en baja cantidad y se induce rápidamente después de la activación de las APC, mientras que B7-1 se induce horas o días después.

En el capítulo 6 mencionamos el papel esencial de los **adyuvantes** en la inducción de las respuestas primarias de los linfocitos T frente a los antígenos proteínicos, como las vacunas. Muchos adyuvantes son productos de microbios o simulan microbios, y una de sus principales funciones en la activación del linfocito T es estimular la expresión de coestimuladores en las APC.

Las APC inactivadas o en «reposo» en los tejidos normales son capaces de presentar antígenos propios a los linfocitos T, pero como estas APC tisulares solo expresan cantidades bajas de coestimuladores, los linfocitos T potencialmente autorreactivos que ven antígenos propios no se activan y pueden volverse arreactivos de forma permanente (v. capítulo 15). Los linfocitos T reguladores, que son importantes para la tolerancia de antígenos propios (v. capítulo 15) también dependen de la coestimulación mediada por B7:CD28 para su generación y mantenimiento. Es posible que las bajas cantidades de coestimuladores B7 que se expresan de forma constitutiva en las APC en reposo actúen junto con los antígenos propios que muestran estas APC para mantener los linfocitos T reguladores.

***Las señales del CD28 actúan en cooperación con el reconocimiento del antígeno para promover la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T específicos.*** Las señales coestimuladoras a través del CD28 amplifican las vías de señal que se inducen a continuación en el receptor del linfocito T (v. capítulo 7) y pueden generar señales adicionales que cooperan con las señales inducidas por el TCR (fig. 9-4). La PI3-cinasa se recluta en la cola citoplásmica del CD28, y este activa a su vez la cinasa prosupervivencia Akt situada a continuación, así como Itk y PLCγ, que pueden desencadenar señales de calcio. El CD28 también puede contribuir a la activación de la cinasa JNK MAP a través de la proteína G pequeña Rac y puede amplificar la activación de la vía del NF-κB. El resultado neto de estas vías de transmisión de señales es la mayor expresión de proteínas antiapoptósicas, como Bcl-2 y Bcl-$X_L$, que promueven la supervivencia de los linfocitos T; la mayor actividad metabólica de los linfocitos T; la mayor proliferación de los linfocitos T; la producción de citocinas como la IL-2; y la

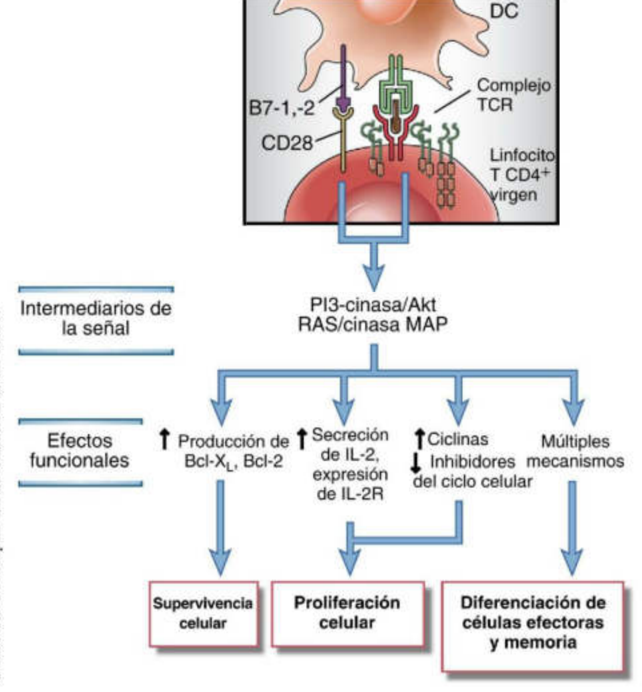



**FIGURA 9-4 Mecanismos de coestimulación del linfocito T por el CD28.** La unión del CD28 a su ligando induce vías de transmisión de señales que potencian o actúan junto con las señales del TCR para estimular la expresión de proteínas de supervivencia, citocinas y receptores para citocinas, para promover la proliferación celular e inducir la diferenciación hacia las células efectoras y memoria al activar varios factores de transcripción (*no mostrado;* v. capítulos 10 y 11). Estos acontecimientos diferenciadores pueden ser secundarios a una mayor expansión clonal y también pueden implicar la mayor producción de varios factores de transcripción. *DC,* célula dendrítica.

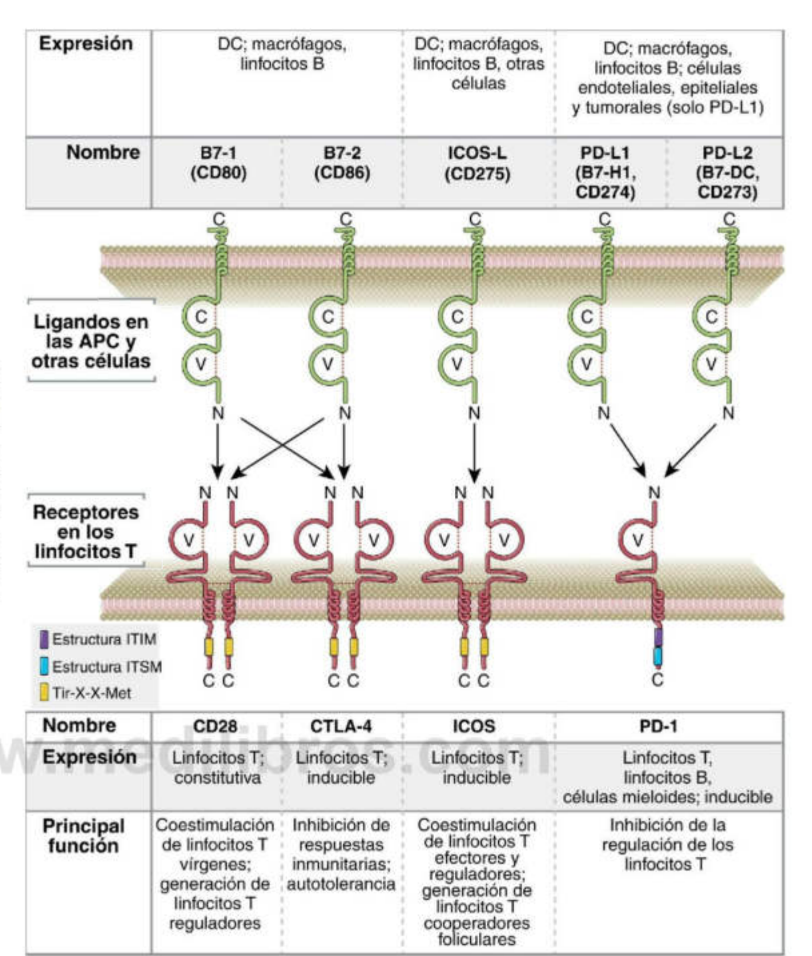



**FIGURA 9-5 Los principales miembros de las familias del B7 y del CD28.** Se muestran los ligandos conocidos de la familia del B7 expresados en las APC y los receptores de la familia del CD28 expresados en linfocitos T, con sus patrones de expresión y probables funciones principales. Se han identificado otras moléculas ampliamente distribuidas con homología limitada a B7, como B7-H3 y B7-H4, pero no se han establecido sus funciones fisiológicas. Se han definido otros receptores inhibidores, como BTLA, pero no son homólogos al CD28 y no se muestran aquí. *DC*, células dendríticas.



diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células efectoras y memoria. Los linfocitos T efectores previamente activados y memoria dependen menos de la coestimulación por la vía del B7:CD28 que las células vírgenes. Esta propiedad de las células efectoras y memoria las capacita para responder a antígenos presentados por varias APC que pueden residir en tejidos extralinfáticos y no expresan B7 o lo hacen en cantidades bajas. Por ejemplo, la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ en CTL efectores requiere coestimulación, pero los CTL efectores pueden matar a otras células que no expresan coestimuladores.

***Se han identificado numerosos receptores homólogos al CD28 y sus ligandos homólogos a B7, y estas proteínas aumentan o disminuyen las respuestas de los linfocitos T*** (fig. 9-5). Tras la demostración de la importancia de B7 y CD28, se han identificado otras diversas proteínas con una estructura relacionada con la de B7-1 y B7-2 o CD28. Ha surgido la sorprendente conclusión de que algunos de los miembros de la familia B7:CD28 participan en la activación del linfocito T (y, por ello, son coestimuladores) y otros son inhibidores críticos de los linfocitos T (y se les conoce a veces como coinhibidores). El receptor para coestimulador diferente al CD28 cuya función se conoce mejor es **ICOS** (coestimulador inducible, del inglés *inducible costimulator*, CD278). Su ligando, llamado ICOS-L (CD275), se expresa en las células dendríticas, los linfocitos B y otras poblaciones celulares. El ICOS desempeña una función esencial en las respuestas de anticuerpos dependientes del linfocito T, particularmente en la reacción que se produce en el centro germinal. Es necesario para el desarrollo y la activación de los linfocitos T cooperadores foliculares que son esenciales para la formación de los centros germinales y para la generación de linfocitos B de afinidad alta en estas estructuras (v. capítulo 12).

***El resultado de la activación del linfocito T está influido por un equilibrio entre la unión de los ligandos a los receptores activadores e inhibidores de la familia del CD28.*** Los receptores inhibidores de la familia del CD28 son el **CTLA-4** (antígeno del linfocito T citotóxico 4, del inglés *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) y la **PD-1** (muerte programada 1, del inglés *programmed death 1*). (El nombre de estas dos proteínas no refleja con precisión su distribución ni su función.) La idea de que un equilibrio entre receptores activadores e inhibidores controle la magnitud de las respuestas en el sistema inmunitario se mencionó en el capítulo 4 en el contexto de los linfocitos citolíticos naturales (NK) (v. fig. 4-8). Una idea análoga es aplicable a las respuestas de los linfocitos T y B, aunque los receptores implicados son muy diferentes. Como los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1 participan en el fenómeno de la tolerancia y las anomalías en su expresión o función producen

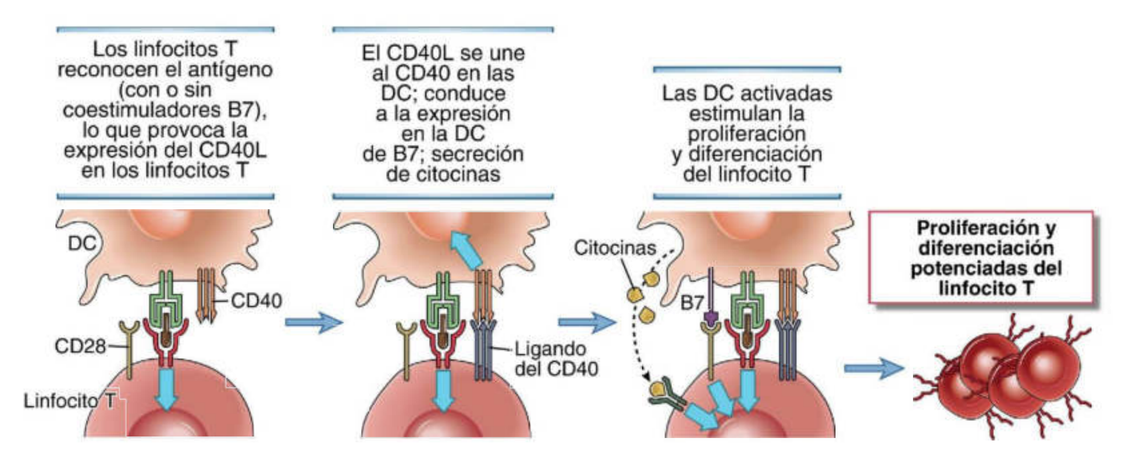



**FIGURA 9-6 Papel del CD40 en la activación del linfocito T.** Los linfocitos T vírgenes son activados por complejos péptido-MHC situados en las APC activadas. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T junto con la coestimulación *(no mostrada)* induce la expresión del ligando para el CD40 (CD40L) en los linfocitos T activados. El CD40L se une al CD40 situado en las APC y puede estimular la expresión de más moléculas B7 y la secreción de citocinas que activan los linfocitos T. Así, el CD40L situado en los linfocitos T hace a las APC más capaces de promover y amplificar la activación del linfocito T. *DC*, célula dendrítica.

enfermedades autoinmunes, las expondremos con más detalle en el capítulo 15 en el contexto de la tolerancia inmunológica y la autoinmunidad. Es suficiente decir aquí que el CD28 y el CTLA-4 constituyen un ejemplo ilustrativo de dos receptores que reconocen los mismos ligandos (las moléculas B7), pero tienen efectos funcionales opuestos en la activación del linfocito T. El CTLA-4 es un receptor de afinidad alta para B7 y se ha propuesto que se une al B7 presente en la APC cuando su cantidad es baja (como en las APC en reposo que presentan antígenos propios). El CD28 tiene 20 a 50 veces menos afinidad por el B7 y puede unirse a él cuando sus concentraciones son relativamente altas (p. ej., tras la exposición a microbios). De acuerdo en este modelo, el grado de expresión de B7 en las APC —bajo con los antígenos propios, alto con los microbios— determina la unión relativa al CTLA-4 o el CD28, respectivamente, y esto a su vez determina si las respuestas se terminan (por la unión del CTLA-4) o se inician (por las señales del CD28). Una vez unido a su ligando, el CTLA-4 puede inhibir de forma competitiva el acceso del CD28 a las moléculas de B7 en la APC, retirar el B7 de la superficie de la APC o producir señales inhibidoras que bloqueen las señales activadoras del TCR y del CD28 (v. capítulo 15).

Aunque muchos de los coestimuladores y los receptores inhibidores pueden tener funciones solapadas, las principales funciones fisiológicas de los diferentes miembros de estas familias pueden ser diferentes. Se cree que la interacción CD28:B7 es la más importante para iniciar las respuestas de los linfocitos T mediante la activación de los linfocitos T vírgenes; las interacciones ICOS:ligando de ICOS son cruciales para las respuestas de anticuerpos dependientes del linfocito T cooperador; las interacciones CTLA-4:B7 inhiben la activación inicial de los linfocitos T en los órganos linfáticos secundarios; y las interacciones PD1:ligando de PD inhiben la activación de las células efectoras, especialmente en los tejidos periféricos.

### *Otras vías coestimuladoras*

Se ha demostrado que muchos otras moléculas de la superficie del linfocito T, como el CD2 y las integrinas, envían señales coestimuladoras en estudios de laboratorio, pero su importancia fisiológica en la promoción de la activación del linfocito T está menos clara que en la familia del CD28. Hemos expuesto las funciones de las proteínas de la familia del CD2 en el capítulo 7 y de las integrinas en el capítulo 3. Se ha demostrado que otros receptores que pertenecen a la gran superfamilia del receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFR) y sus ligandos, que son homólogos al factor de necrosis tumoral (TNF), estimulan e inhiben a los linfocitos T en diversas condiciones experimentales. Muchos de los receptores se expresan en los linfocitos T activados y se cree que participan en el desarrollo, mantenimiento y funciones de los linfocitos efectores. Ox40 (CD134) es un miembro de la familia del TNFR expresado en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ activados que actúa para mantener la supervivencia celular y las respuestas mantenidas. Su ligando se expresa en las APC activadas. A otros miembros de esta familia se les ha implicado en la estimulación y supresión de las respuestas del linfocito, como 4-1BB (CD137), que también se expresa en los linfocitos T activados. Algunos miembros de la familia del TNFR, como el CD27, se expresan en los linfocitos T memoria; su función fisiológica no se ha definido. Las funciones de estas proteínas en el control de las respuestas inmunitarias normales y patológicas siguen siendo un tema de investigación activa.

***La interacción del CD40L en los linfocitos T con el CD40 en las APC aumenta las respuestas de los linfocitos T al activar a las APC.*** El ligando para el CD40 (CD40L) es una proteína de membrana de la superfamilia del TNF que se expresa sobre todo en los linfocitos T activados, y el CD40 es un miembro de la superfamilia del TNFR expresado en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas. Las funciones del CD40 en la activación de los macrófagos en la inmunidad celular y en la activación de los linfocitos B en las respuestas inmunitarias humorales se describirán en los capítulos 10 y 12, respectivamente. Los linfocitos T cooperadores activados expresan el CD40L, que se une al CD40 en la APC y la activa para hacerla más potente, al aumentar su expresión de moléculas B7 y la secreción de citocinas como la IL-12, que promueven la diferenciación del linfocito T (fig. 9-6). Este fenómeno se llama a veces «autorización», porque los linfocitos T activados permiten a la APC convertirse en un estimulador más potente de las respuestas inmunitarias. De este modo, la vía del CD40 amplifica indirectamente las respuestas de los linfocitos T, al inducir a los coestimuladores en la APC, pero el CD40L no actúa por sí mismo como un coestimulador para los linfocitos T.

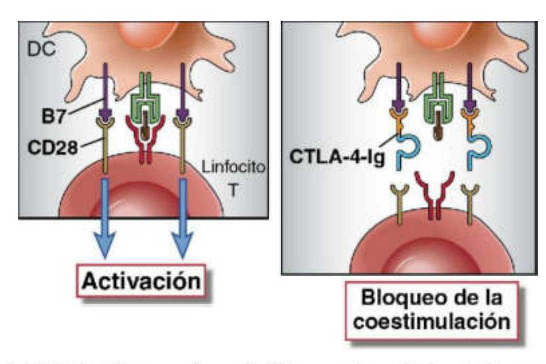



**FIGURA 9-7 El mecanismo del bloqueo terapéutico de la coestimulación.** Se utiliza una proteína de fusión de la porción extracelular del CTLA-4 y la cola del Fc de una molécula de IgG para que se una y bloquee a las moléculas B7, lo que impide su interacción con el receptor activador CD28 y la inhibición de la activación del linfocito T. *DC*, célula dendrítica.

#### *Bloqueo terapéutico de los coestimuladores*

Basándose en el conocimiento de estas vías coestimuladoras se han obtenido nuevas sustancias terapéuticas para controlar las respuestas inmunitarias lesivas (fig. 9-7). CTLA-4–Ig, una proteína de fusión que consta del dominio extracelular del CTLA-4 y la porción Fc de la IgG humana, se une a B7-1 y B7-2 y bloquea la interacción B7:CD28. La razón del uso del dominio extracelular del CTLA-4 en lugar del CD28 para bloquear las moléculas B7 es que el CTLA-4 tiene mayor afinidad para B7 que CD28. La unión de la porción Fc de la IgG aumenta la semivida en vivo de la proteína. CTLA-4-Ig es un tratamiento aprobado para la artritis reumatoide y el rechazo del trasplante. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos que evalúan su eficacia en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, como la psoriasis y la enfermedad de Crohn. Los inhibidores de la vía del CD40L:CD40 se encuentran también en ensayos clínicos para el rechazo del trasplante y las enfermedades inflamatorias crónicas.

Los anticuerpos que bloquean los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1 están aprobados o se encuentran en ensayos clínicos para la inmunoterapia de los tumores; actúan eliminando los frenos a la activación del linfocito T y posibilitando a los sujetos con cáncer el montaje de respuestas antitumorales más eficaces (v. capítulo 18). Como podríamos predecir a partir de la función del CTLA-4 en el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio, el bloqueo de este receptor inhibidor induce reacciones autoinmunitarias en algunos pacientes.

## RESPUESTAS FUNCIONALES DE LOS LINFOCITOS T

Las primeras respuestas de los linfocitos T estimulados por el antígeno abarcan cambios en la expresión de varias moléculas de superficie, incluyendo receptores de citocinas, así como la secreción de citocinas. A estas les siguen la proliferación de las células específicas frente al antígeno, dirigida en parte por las citocinas secretadas, y después la diferenciación de las células activadas en células efectoras y memoria. En el resto de este capítulo describiremos estos pasos, sus mecanismos subyacentes y sus consecuencias funcionales.

### Cambios en las moléculas de superficie durante la activación del linfocito T

***Tras el inicio de la activación por el reconocimiento del antígeno y la unión de coestimuladores, hay cambios característicos en la expresión de varias moléculas de superficie en los linfocitos T, que se han definido mejor en los linfocitos cooperadores CD4⁺*** (fig. 9-8). Muchas de las moléculas que se expresan en los linfocitos T activados también participan en las respuestas funcionales de los linfocitos T. Algunas de las moléculas funcionales importantes inducidas tras el reconocimiento del antígeno y los coestimuladores son las siguientes:

- ***CD69.*** Al cabo de unas horas, los linfocitos T aumentan la expresión de CD69, una proteína de la membrana plasmática. Esta proteína se une al receptor para la 1-fosfato de esfingosina llamado S1PR1, y reduce su expresión en la superficie; en el capítulo 3 lo describimos como un receptor que media la salida de los linfocitos T de los órganos linfáticos. La consecuencia de una menor expresión de S1PR1 es que los linfocitos T activados se retienen en los órganos linfáticos el tiempo suficiente para recibir las señales que inician su proliferación y diferenciación en células efectoras y memoria. Tras la división celular, disminuye la expresión del CD69, los linfocitos T activados vuelven a expresar cantidades elevadas del S1PR1 y, por tanto, las células efectoras y memoria pueden salir de los órganos linfáticos (v. capítulo 3).
- ***CD25 (IL-2Rα).*** La expresión de este receptor para citocina capacita a los linfocitos T activados para responder a la citocina promotora del crecimiento IL-2. Este proceso se describirá más adelante.
- ***Ligando para el CD40 (CD40L, CD154).*** A las 24 a 48 h del reconocimiento del antígeno, los linfocitos T expresan cantidades altas del ligando para el CD40. La expresión del CD40L capacita a los linfocitos T activados para mediar sus funciones efectoras clave, que son ayudar a los macrófagos y a los linfocitos B. Además, como se expuso antes, el CD40L situado en los linfocitos T activa las células dendríticas para que se conviertan en mejores APC, lo que proporciona un mecanismo de retroalimentación positiva para la amplificación de las respuestas de los linfocitos T.
- ***CTLA-4 (CD152).*** La expresión del CTLA-4 en los linfocitos T también aumenta a las 24 a 48 h del reconocimiento del antígeno. Hemos mencionado antes al CTLA-4 como un miembro de la familia del CD28 que actúa como inhibidor de la activación del linfocito T y, así, como un regulador de la respuesta. El mecanismo de acción del CTLA-4 se describirá en el capítulo 15 (v. fig. 15-5).
- ***Moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas.*** Durante la activación, los linfocitos T reducen la expresión de moléculas que les conducen a los órganos linfáticos (como la selectina L [CD62L] y el receptor para quimiocinas CCR7) y aumentan la expresión de moléculas que participan en su migración a los lugares periféricos de infección y lesión tisular (como las integrinas LFA-1 y VLA-4, los ligandos para las selectinas E y P y varios receptores para quimiocinas). Estas moléculas y sus funciones en la migración del linfocito T se describieron en el capítulo 3. La activación también aumenta la expresión del CD44, un receptor para la molécula de la matriz extracelular hialuronano. La unión del CD44 a su ligando ayuda a retener a los linfocitos T efectores en los lugares de infección y lesión tisular (v. capítulo 10).

### Las citocinas en las respuestas inmunitarias adaptativas

Las citocinas desempeñan una función crucial en la inmunidad adaptativa. Estas citocinas tienen algunas propiedades generales.

- En las respuestas inmunitarias adaptativas, los linfocitos T cooperadores CD4⁺ producen la mayor cantidad y variedad

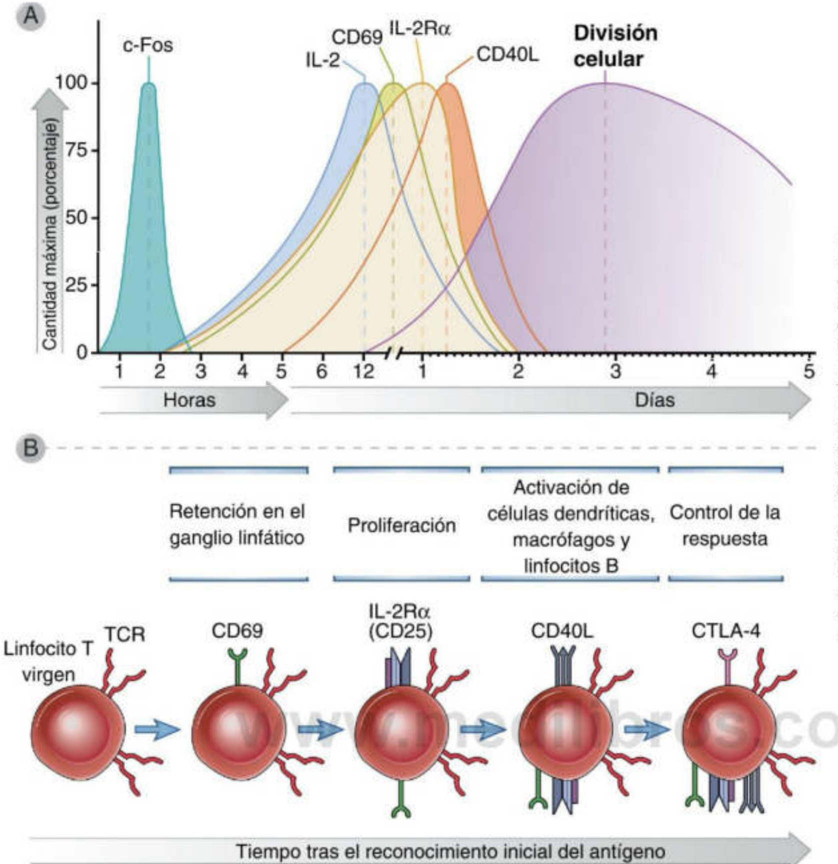



**FIGURA 9-8 Cambios en las moléculas de la superficie tras la activación del linfocito T. A.** Se muestra la cinética aproximada de la expresión de algunas moléculas durante la activación de los linfocitos T por antígenos y coestimuladores. Los ejemplos ilustrativos comprenden un factor de transcripción (c-Fos), una citocina (IL-2) y proteínas de superficie. Estas proteínas se suelen expresar en cantidades bajas en los linfocitos T vírgenes y las inducen señales activadoras. El CTLA-4 se induce de 1 a 2 días después de la activación inicial. Las cinéticas son estimaciones y variarán con la naturaleza del antígeno, su dosis y persistencia, y el tipo de adyuvante. **B.** Se muestran las principales funciones de algunas moléculas de superficie y se describen en el texto. *CD40L*, ligando del CD40; *IL-2R*, receptor para la IL-2.



de citocinas, pero las citocinas producidas por los linfocitos T CD8+ y los linfocitos B también desempeñan funciones importantes. Las citocinas secretadas por las células dendríticas y otras APC realizan funciones cruciales en el desarrollo de las respuestas del linfocito T.

- Las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias adaptativas participan en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B estimuladas por el antígeno y en las funciones efectoras de los linfocitos T.
- La mayoría de estas citocinas actúan sobre las células que las producen (acción autocrina) o sobre las células próximas (acción paracrina).

Las funciones de las citocinas en las funciones efectoras de los linfocitos T se describirán en los capítulos 10 y 11. Aquí expondremos la interleucina 2, el prototipo de citocina derivada del linfocito T que estimula las respuestas del linfocito T.

## Secreción de IL-2 y expresión del receptor para la IL-2

***La interleucina 2 (IL-2) es un factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación para los linfocitos T que desempeña una función importante en la inducción de las respuestas de los linfocitos T y en el control de las respuestas inmunitarias.*** Debido a su capacidad para apoyar la proliferación de los linfocitos T estimulados por el antígeno, la IL-2 se denominó originalmente factor de crecimiento del linfocito T (TCGF, del inglés *T cell growth factor*). Actúa en las mismas células que la producen o en linfocitos T adyacentes (es decir, actúa como una citocina autocrina o paracrina).

La IL-2 la producen sobre todo los linfocitos T CD4+ poco después del reconocimiento del antígeno y de los coestimuladores. La activación de los linfocitos T estimula la transcripción del gen *IL2*, y la síntesis y secreción de la proteína. La producción de IL-2 es rápida y transitoria, y comienza de 1 a 2 h después del reconocimiento del antígeno, con un máximo a las 8 a 12 h aproximadamente y una declinación a las 24 h. Los linfocitos T CD4+ secretan IL-2 en la sinapsis inmunitaria formada entre el linfocito T y la APC (v. capítulo 7). Los receptores para la IL-2 situados en los linfocitos T también tienden a localizar la sinapsis, de manera que la citocina y su receptor alcanzan concentraciones locales suficientemente altas para iniciar las respuestas celulares.

La IL-2 secretada es una glucoproteína globular de 14 a 17 kDa que contiene cuatro hélices α (fig. 9-9). Es el prototipo de las citocinas de cuatro hélices α que interactúan con los receptores del tipo I para citocinas (v. capítulo 7).

***Los receptores funcionales para la IL-2 se expresan de forma transitoria en la activación de los linfocitos T vírgenes y efectores; los linfocitos T reguladores siempre expresan receptores para la IL-2 de alta afinidad.*** El receptor para la IL-2 (IL-2R) consta de tres proteínas asociadas de forma no covalente que son IL-2Rα (CD25), IL-2/15Rβ (CD122) y $\gamma_c$ (CD132). De las

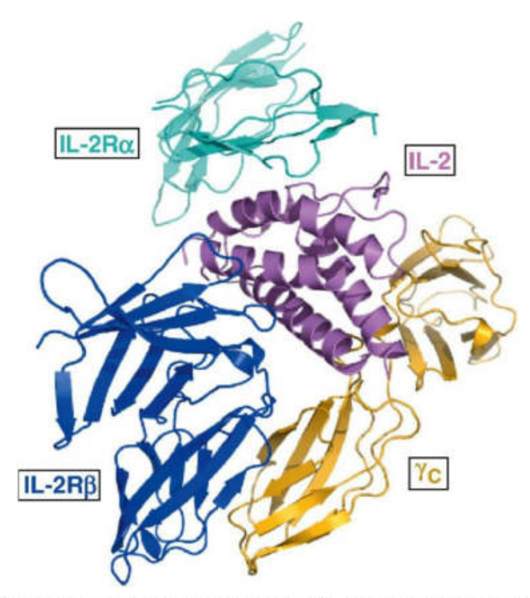



**FIGURA 9-9 Estructura de la IL-2 y de su receptor.** La estructura cristalográfica de la IL-2 y de su receptor trímero muestra cómo interactúa la citocina con las tres cadenas del receptor. *(Reproducido de Wang X, Rickert M, Garcia KC. Structure of the quaternary complex of interleukin-2 with its α, β and γc receptors,* Science *310:1159-1163, 2005, con la autorización del editor. Por cortesía de los Dres. Patrick Lupardus y K. Christopher Garcia, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)*

tres cadenas, solo IL-2Rα es exclusiva del IL-2R. La IL-2 se une solo a la cadena α con afinidad baja, y esto no produce ninguna señal citoplásmica ni respuesta biológica detectable. La cadena β es también parte del receptor para la IL-15. La cadena γ la comparten varios receptores para citocinas, como los de la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-15 y la IL-21, y se llama, por tanto, cadena γ común ($\gamma_c$). Tanto la cadena β y como la $\gamma_c$ se unen a las vías transmisoras de señales de JAK-STAT (v. capítulo 7). Los complejos IL-2Rβ$\gamma_c$ se expresan en baja cantidad en los linfocitos T en reposo (y en los linfocitos NK), y se unen a la IL-2 con una $K_d$ de aproximadamente $10^{-9}$ M (fig. 9-10). La expresión de IL-2Rα y, en menor grado, de IL-2Rβ aumenta con la activación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ y CD8⁺. Las células que expresan IL-2Rα y forman complejos IL-2Rαβ$\gamma_c$ pueden unirse a la IL-2 con más fuerza, con una $K_d$ de alrededor de $10^{-11}$ M, y la estimulación del crecimiento de tales células se produce en concentraciones bajas similares de IL-2. La IL-2, producida en respuesta al estímulo del antígeno, es un estímulo para la inducción de IL-2Rα, lo que proporciona un mecanismo de retroalimentación por el cual las respuestas de los linfocitos T se amplifican a sí mismas. Los linfocitos T CD4⁺ reguladores (v. capítulo 15) expresan el complejo IL-2R completo y, por ello, son capaces de responder a la citocina. El estímulo crónico del linfocito T lleva al desprendimiento de IL-2Rα, y el aumento de la concentración sérica de IL-2Rα circulante se usa en la clínica como marcador de un fuerte estímulo antigénico (p. ej., rechazo agudo de un órgano trasplantado).

#### *Funciones de la IL-2*



La biología de la IL-2 es fascinante, porque desempeña funciones fundamentales en la promoción y el control de las respuestas de los linfocitos T y sus funciones (fig. 9-11).

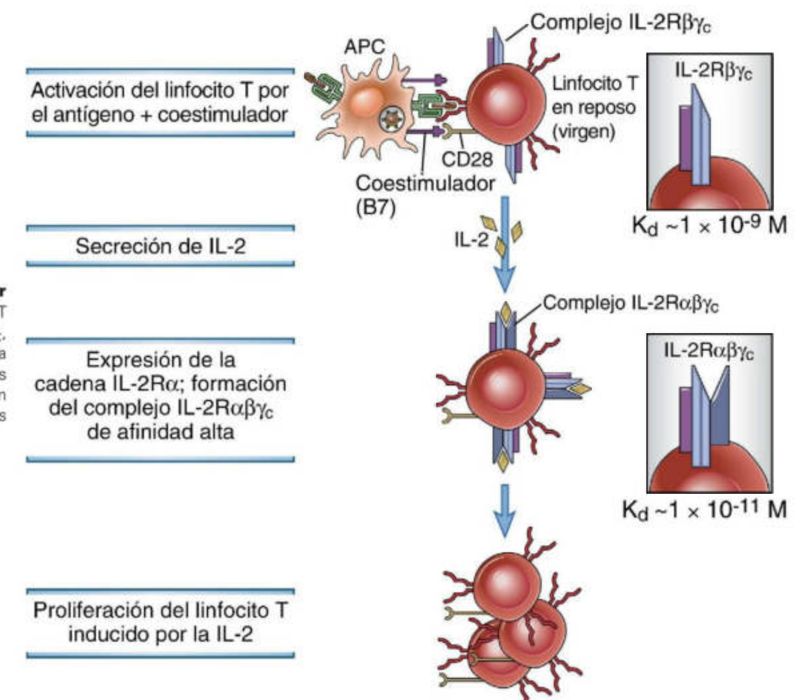



**FIGURA 9-10 Regulación del receptor para la expresión de la IL-2.** Los linfocitos T en reposo (vírgenes) expresan el complejo IL-2Rβ$\gamma_c$, que muestra una afinidad moderada por la IL-2. La activación de los linfocitos T por el antígeno, los coestimuladores y la propia IL-2 lleva a la expresión de la cadena IL-2Rα y de cantidades aumentadas del complejo IL-2Rαβγ de afinidad alta.

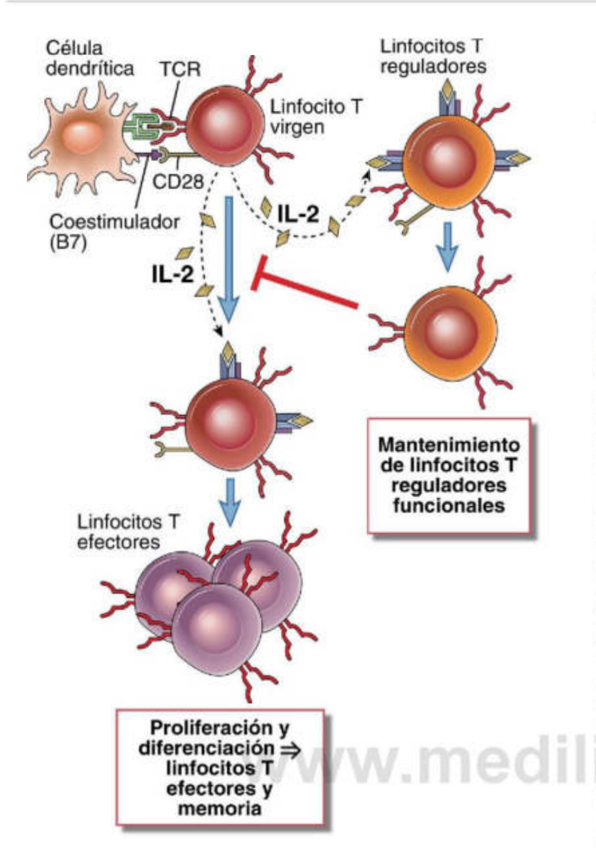



**FIGURA 9-11 Acciones biológicas de la IL-2.** La IL-2 estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T, con lo que actúa como un factor autocrino de crecimiento. La IL-2 también mantiene funcionales a los linfocitos T reguladores y así controla las respuestas inmunitarias (p. ej., contra antígenos propios).

- ***La IL-2 estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados por el antígeno.*** La IL-2 promueve la supervivencia de las células, al inducir la proteína antiapoptósica Bcl-2. Estimula la progresión del ciclo celular a través de la síntesis de ciclinas y alivia un bloqueo en la progresión del ciclo celular mediante la degradación del inhibidor del ciclo celular p27. Además, la IL-2 aumenta la producción de citocinas efectoras, como el IFN-γ y la IL-4, por los linfocitos T.
- ***La IL-2 es necesaria para la supervivencia y función de los linfocitos T reguladores,*** que suprimen las respuestas inmunitarias contra antígenos propios y otros antígenos. Los ratones con los genes de la IL-2 o la IL-2R α o de las cadenas β inactivados presentan una proliferación descontrolada de los linfocitos T y B, y una enfermedad autoinmune debida a defectos en los linfocitos T reguladores. Estos hallazgos indican que otros factores de crecimiento pueden reemplazar a la IL-2 en la expansión de los linfocitos T efectores, pero que ninguna otra citocina puede sustituir a la IL-2 en el mantenimiento de los linfocitos T reguladores funcionales. Expondremos con más detalle esta función de la IL-2 en el capítulo 15, cuando describamos las propiedades y la funciones de los linfocitos T reguladores. Una característica interesante de esta función de la IL-2 es que los linfocitos T reguladores no producen cantidades significativas de la citocina, lo que implica que dependen para su supervivencia de la IL-2 producida por otros linfocitos T que responden a antígenos.
- ***También se ha demostrado que la IL-2 estimula la proliferación y la diferenciación de los linfocitos NK y los linfocitos B en el laboratorio.*** No se ha establecido la importancia fisiológica de estas acciones.



## Expansión clonal de los linfocitos T

***La proliferación del linfocito T en respuesta al reconocimiento del antígeno está mediada por una combinación de señales procedentes del receptor para el antígeno, los coestimuladores y factores de crecimiento autocrinos, sobre todo la IL-2.*** Las células que reconocen el antígeno producen IL-2 y también responden de forma preferente a ella, lo que asegura que los linfocitos T específicos frente al antígeno sean los únicos que proliferen más. El resultado de esta proliferación es un incremento del tamaño de los clones específicos frente al antígeno, conocido como **expansión clonal,** que genera el gran número de células requeridas para eliminar el antígeno a partir de una pequeña reserva de linfocitos vírgenes específicos frente al antígeno. Antes de la exposición al antígeno, la presencia de linfocitos T vírgenes específicos frente a cualquier antígeno es de 1 en $10^5$ a $10^6$ linfocitos. Después de la exposición al antígeno microbiano, la cifra de linfocitos T $CD8^+$ específicos frente a ese microbio puede aumentar hasta 1 de cada 3 linfocitos T $CD8^+$, lo que representa una expansión > 50,000 veces de linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno, y el número de linfocitos $CD4^+$ específicos aumenta hasta 1 de cada 100 $CD4^+$ (fig. 9-12). Estudios realizados en ratones demostraron por primera vez esta tremenda expansión de la población específica frente al antígeno en algunas infecciones víricas agudas, y que se producía tan solo en la primera semana de la infección, lo que es un hecho notable. Tuvo la misma relevancia la observación de que durante esta expansión clonal masiva específica frente al antígeno, los linfocitos T no específicos «espectadores» frente al virus no proliferan. La expansión de los linfocitos T específicos frente al virus de Epstein-Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los seres humanos con infecciones agudas también es de este orden de magnitud.



## Diferenciación de los linfocitos T activados en linfocitos efectores

Gran parte de la progenie de células estimuladas por el antígeno se diferencia en células efectoras. Las células efectoras de la línea $CD4^+$ expresan moléculas de superficie y secretan citocinas que activan otras células (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas). Mientras que los linfocitos T vírgenes $CD4^+$ producen sobre todo IL-2 al activarse, los linfocitos T efectores $CD4^+$ son capaces de producir un gran número y variedad de citocinas con diversas actividades biológicas. Los linfocitos $CD8^+$ efectores son citotóxicos y matan a las células infectadas. Debido a que hay importantes diferencias en los linfocitos efectores de las líneas $CD4^+$ y $CD8^+$, describiremos su desarrollo y funciones por separado en los capítulos 10 y 11.

## Desarrollo de linfocitos T memoria

***Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T frente a un antígeno dan lugar habitualmente a la generación de linfocitos T memoria específicos frente a ese antígeno, que pueden persistir durante años, e incluso toda la vida.*** Las células memoria proporcionan una defensa eficaz contra microorganismos

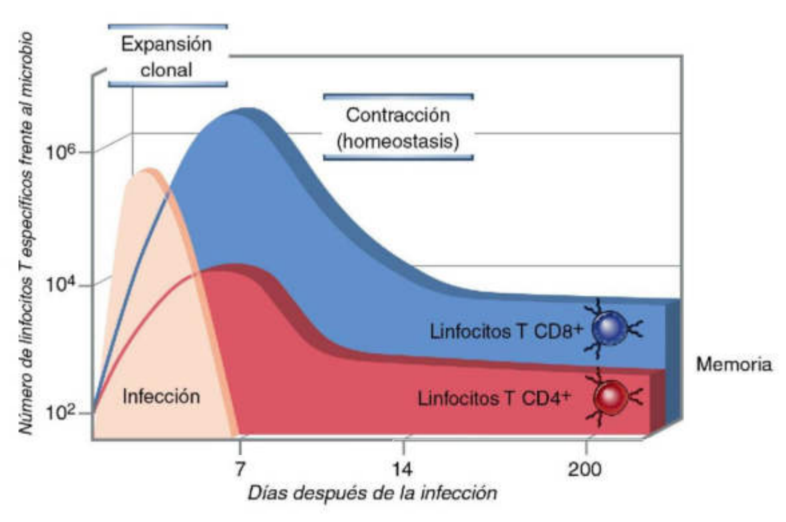



**FIGURA 9-12 Expansión clonal de linfocitos T.** Se ilustran el número de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos frente a antígenos microbianos y la expansión y declinación de las células durante las respuestas inmunitarias. Las cifras son aproximaciones basadas en estudios de modelos microbianos y otros antígenos en ratones endogámicos.

patógenos frecuentes en el ambiente con los que pueden encontrarse de manera repetida. El éxito de la vacunación se atribuye en gran parte a la capacidad de generar células memoria tras la exposición inicial al antígeno. El experimento clásico de Edward Jenner de la vacunación satisfactoria de un niño contra la viruela es una demostración de una respuesta de memoria. A pesar de la importancia de la memoria inmunitaria, todavía no se han resuelto muchas cuestiones fundamentales sobre la generación de las células memoria.

Los linfocitos memoria pueden desarrollarse a partir de células efectoras a lo largo de una vía lineal, o las poblaciones efectora y memoria seguir una diferenciación divergente, y los linfocitos activados por el antígeno y otros estímulos tener dos destinos alternativos (fig. 9-13). Los mecanismos que determinan si un linfocito T estimulado por el antígeno se convertirá en una célula efectora de vida corta o entrará en un grupo de células memoria de vida larga no se han establecido. Las señales que dirigen el desarrollo de las células memoria tampoco se han establecido. Una posibilidad es que los tipos de factores de transcripción que se inducen durante la activación del linfocito T influyan en la elección entre el desarrollo de linfocitos efectores o memoria. Por ejemplo, la expresión del factor de transcripción T-bet dirige la diferenciación hacia los linfocitos efectores en las poblaciones $CD4^+$ y $CD8^+$, mientras que la expresión de un factor de transcripción diferente, Blimp-1, promueve la generación de linfocitos memoria. No está aún claro si la inducción de estos factores de transcripción es un proceso aleatorio (estocástico) o está influenciado por señales externas específicas.



#### *Propiedades de los linfocitos T memoria*

***Las propiedades definidoras de los linfocitos memoria son su capacidad de sobrevivir en un estado quiescente después de que se ha eliminado el antígeno y de montar respuestas mayores y potenciadas a los antígenos que los linfocitos vírgenes.*** Varias características de los linfocitos memoria son responsables de estas propiedades.

- ***Los linfocitos memoria expresan mayores cantidades de proteínas antiapoptósicas, que pueden ser responsables de***

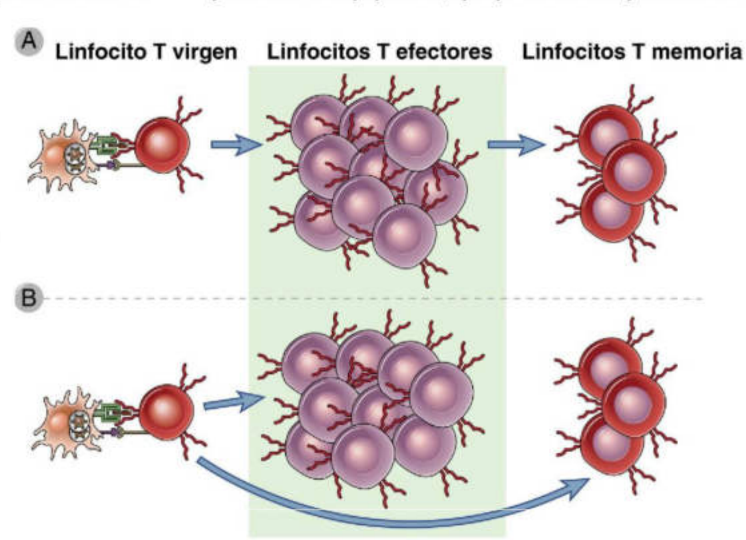



**FIGURA 9-13 Desarrollo de los linfocitos T memoria.** En respuesta al antígeno y la coestimulación, los linfocitos T vírgenes se diferencian en células efectoras y memoria. **A.** Según el modelo lineal de diferenciación del linfocito T memoria, la mayoría de las células efectoras mueren y algunas supervivientes evolucionan a una población memoria. **B.** Según el modelo de la diferenciación ramificada, las células efectoras y memoria son destinos alternativos de los linfocitos T activados.

***su prolongada supervivencia.*** Mientras que los linfocitos T vírgenes viven durante semanas o meses y son reemplazados por células maduras que se desarrollan en el timo, los linfocitos T memoria pueden sobrevivir durante meses o años. De este modo, a medida que los seres humanos envejecen en un ambiente en el que se exponen y responden constantemente a microorganismos infecciosos, la proporción de células memoria inducidas por estos microbios comparada con la de células vírgenes aumenta progresivamente. En los sujetos mayores de 50 años, la mitad o más de los linfocitos T circulantes pueden ser linfocitos memoria. Las proteínas antiapoptósicas que promueven la supervivencia de los linfocitos memoria son Bcl-2 y Bcl-$X_L$, que impiden la liberación del citocromo c de la mitocondria y así bloquean la apoptosis inducida por una deficiencia de señales de supervivencia (v. fig. 15-7). La presencia de estas proteínas permite a los linfocitos memoria sobrevivir incluso después de eliminarse el antígeno y de que la respuesta inmunitaria innata haya desaparecido, cuando ya no están presentes las señales normales para la supervivencia y proliferación del linfocito T.

- ***Los linfocitos memoria responden con mayor rapidez a la estimulación antigénica que los linfocitos vírgenes específicos frente al mismo antígeno.*** La respuesta rápida de las células memoria al antígeno se ha demostrado en muchos estudios realizados en seres humanos y en animales experimentales. Por ejemplo, en estudios realizados en ratones, los linfocitos T vírgenes responden al antígeno en vivo en 5 a 7 días, y las células memoria responden en 1 a 3 días (v. fig. 1-4). Una posible explicación de esta mayor reactividad es que los *loci* génicos para las citocinas y otras moléculas efectoras están fijos en un estado accesible en los linfocitos memoria, en parte debido a cambios en la metilación y acetilación de las histonas. Debido a ello, estos genes tienden a responder rápidamente a la provocación con el antígeno.
- ***El número de linfocitos T memoria específicos frente a cualquier antígeno es mayor que el número de células vírgenes específicas frente al mismo antígeno.*** Como expusimos antes, la proliferación lleva a una gran expansión clonal en todas las respuestas inmunitarias y a la diferenciación de linfocitos vírgenes en células efectoras, la mayoría de las cuales mueren después de la eliminación del antígeno. Las células que sobreviven del clon expandido son células memoria y suelen ser 10 a 100 veces más numerosas que el grupo de células vírgenes antes del encuentro con el antígeno. El tamaño aumentado del clon es una razón importante de que el encuentro con el antígeno en un sujeto inmunizado previamente induzca una respuesta más fuerte que la primera inmunización en un sujeto virgen. Como era de esperar, el tamaño del grupo memoria es proporcional al tamaño de la población virgen específica frente a los antígenos.
- ***Los linfocitos memoria son capaces de migrar a los tejidos periféricos y de responder a los antígenos en esos lugares.*** Como hemos dicho antes, los linfocitos T vírgenes migran preferentemente a los órganos linfáticos secundarios, pero los linfocitos memoria pueden migrar a casi cualquier tejido. Estas diferencias se relacionan con diferencias en la expresión de las moléculas de adhesión y de los receptores para quimiocinas. Además, los linfocitos T memoria dependen menos de la coestimulación que los linfocitos vírgenes, lo que permite a los linfocitos memoria responder a los antígenos presentados por una amplia variedad de APC en los tejidos periféricos; por el contrario, como expusimos anteriormente en este capítulo y en el capítulo 6, los linfocitos T vírgenes dependen de la presentación del antígeno por las células dendríticas maduras en los órganos linfáticos.
- ***Las células memoria exhiben una proliferación lenta y su capacidad para autorrenovarse puede contribuir a la vida larga de este grupo de células.*** El ciclo vital de estas células puede estar dirigido por citocinas. Debido a su capacidad de autorrenovación, las células memoria se han ligado a las células troncales.
- ***El mantenimiento de las células memoria depende de citocinas, pero no requiere el reconocimiento del antígeno.*** La citocina más importante para el mantenimiento de los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ memoria es la IL-7, que también desempeña un papel clave en el desarrollo temprano del linfocito (v. capítulo 8) y en la supervivencia de los linfocitos T vírgenes (v. capítulo 2). La elevada expresión del receptor para la IL-7 (CD127) es, como era previsible, característica de los linfocitos T memoria. Los linfocitos T memoria CD8$^+$ también dependen de la citocina relacionada IL-15 para su supervivencia. La IL-7 y la IL-15 inducen la expresión de proteínas antiapoptósicas y estimulan una proliferación ligera, que mantienen las poblaciones de linfocitos T memoria durante períodos largos. La capacidad de las células memoria para sobrevivir sin del reconocimiento del antígeno se ha demostrado, sobre todo, con experimentos realizados en ratones en los que se eliminaron los genes de los receptores para el antígeno después de que se hubieran desarrollado los linfocitos maduros. En estos ratones, el número de linfocitos vírgenes se redujo rápidamente, pero el de células memoria se mantuvo.

Los marcadores fenotípicos más fiables de los linfocitos T memoria parecen ser la expresión superficial del receptor para la IL-7 y una proteína de función desconocida llamada CD27, y la falta de marcadores de linfocitos T vírgenes y recientemente activados (v. tabla 2-3). En los seres humanos, la mayoría de los linfocitos T vírgenes expresan la isoforma de 200 kDa de la molécula de superficie CD45 llamada CD45RA (por «restringidos por A») y la mayoría de los linfocitos T memoria expresan una isoforma de 180 kDa llamada CD45RO (v. capítulo 2).

***Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ memoria son heterogéneos y pueden subdividirse en subgrupos en función de sus propiedades en cuanto al alojamiento y sus funciones.*** Los linfocitos T **memoria centrales** expresan el receptor para quimiocina CCR7 y la selectina L, y se alojan, sobre todo, en los ganglios linfáticos. Tienen una capacidad limitada de realizar las funciones efectoras cuando se encuentran con el antígeno, pero producen respuestas proliferativas muy rápidas y generan muchas células efectoras al encontrarse con él. Los linfocitos T **memoria efectores,** por otra parte, no expresan CCR7 ni la selectina L, y se alojan en las zonas periféricas, en especial en las mucosas. Ante el estímulo antigénico, los linfocitos T memoria efectores producen citocinas efectoras como el IFN-γ o se convierten rápidamente en citotóxicos, pero no proliferan mucho. Este subgrupo efector está preparado, por tanto, para responder rápidamente a una exposición repetida a un microbio, pero la erradicación completa de la infección también puede exigir un gran número de efectores generados a partir de la reserva de linfocitos T memoria centrales. No está claro si todos los linfocitos T memoria pueden clasificarse en células memoria centrales y efectoras.

Los linfocitos T memoria también son heterogéneos en cuanto a sus perfiles de citocinas. Por ejemplo, algunos linfocitos T CD4$^+$ memoria pueden derivar de precursores antes del compromiso en el fenotipo $T_H1$, $T_H2$ o $T_H17$ (v. capítulo 10),

y, cuando se activan al reexponerse al antígeno y a las citocinas, pueden diferenciarse en cualquiera de estos subgrupos. Otros linfocitos T memoria pueden derivar de efectores $T_H1$, $T_H2$ o $T_H17$ totalmente diferenciados y conservar sus perfiles respectivos de citocinas en la reactivación. También puede haber linfocitos T $CD8^+$ memoria que tengan las características fenotípicas de los CTL diferenciados.

## DECLINACIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS T

***La eliminación del antígeno lleva a la contracción de la respuesta del linfocito T, y esta declinación es responsable del mantenimiento de la homeostasis en el sistema inmunitario.*** Hay varias razones por las que la respuesta declina. A medida que se elimina el antígeno y la respuesta inmunitaria innata asociada a la exposición al antígeno desaparece, las señales que mantienen normalmente vivos y en proliferación a los linfocitos activados ya no son activas. Como se mencionó antes, la coestimulación y los factores de crecimiento como la IL-2 estimulan la expresión de las proteínas antiapoptósicas Bcl-2 y $Bcl\text{-}X_L$ en los linfocitos activados, y estas proteínas mantienen viables a las células. A medida que el grado de coestimulación y la cantidad de IL-2 disponible disminuyen, la cantidad de proteínas antiapoptósicas en las células se reduce. Al mismo tiempo, la privación del factor de crecimiento activa detectores celulares del estrés (como la proteína Bim con un solo BH3), que activan la vía mitocondrial de la apoptosis y ya no se oponen a las proteínas antiapoptósicas (v. fig. 15-8). El resultado neto de estos cambios es que la mayoría de las células producidas por la activación mueren y la generación de células recién activadas declina, de manera que el grupo de linfocitos activados por el antígeno se contrae.

Ha habido mucho interés en la posibilidad de que varios mecanismos reguladores intervengan en la contracción normal de las respuestas inmunitarias. Tales mecanismos podrían incluir a los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1, la apoptosis inducida por receptores de muerte de la superfamilia del receptor para el TNF (como TNFRI y Fas) y los linfocitos T reguladores.

## RESUMEN

- Las respuestas de los linfocitos T las inician las señales generadas por el reconocimiento por el TCR de complejos péptido-MHC en la superficie de una APC y a través de señales proporcionadas al mismo tiempo por coestimuladores expresados en la APC.
- Los coestimuladores mejor conocidos son miembros de la familia del B7, que reconocen los receptores de la familia del CD28 expresados en los linfocitos T. La expresión de coestimuladores B7 en las APC aumenta por el encuentro con los microbios, lo que proporciona un mecanismo de generación de respuestas óptimas contra los microorganismos patógenos infecciosos. Algunos miembros de la familia del CD28 inhiben las respuestas de los linfocitos T, y el resultado del reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T está determinado por el equilibrio entre la unión a sus ligandos de los receptores activadores e inhibidores de esta familia.
- Las respuestas de los linfocitos frente al antígeno y los coestimuladores abarcan cambios en la expresión de moléculas de superficie, la síntesis de citocinas y receptores para citocinas, la proliferación celular y la diferenciación en células efectoras y memoria.
- Las moléculas de superficie cuya expresión inducen la activación del linfocito T incluyen proteínas que participan en la retención de los linfocitos T en los órganos linfáticos, factores de crecimiento para las citocinas, moléculas efectoras y reguladoras, y moléculas que influyen en la migración de los linfocitos T.
- Poco después de la activación, los linfocitos T producen la citocina IL-2 y expresan grandes cantidades del receptor funcional para la IL-2. La IL-2 impulsa la proliferación de las células, lo que puede dar lugar a una expansión notable de los clones específicos para el antígeno.
- Algunos linfocitos T activados pueden diferenciarse en células memoria, que sobreviven durante períodos largos y responden con rapidez al antígeno. El mantenimiento de las células memoria depende de citocinas como la IL-7, que pueden promover la expresión de proteínas antiapoptósicas y estimular un ciclo celular poco activo. Los linfocitos T memoria son heterogéneos y consisten en poblaciones que difieren en las propiedades migratorias y en las respuestas funcionales.
- Las respuestas del linfocito T disminuyen después de la eliminación del antígeno, con lo que devuelven al sistema al reposo. La disminución se debe en gran medida a que se eliminan las señales para una activación continua del linfocito.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Activación del linfocito T

Huppa JB, Davis MM: The interdisciplinary science of T-cell recognition, *Advances in Immunology* 119:1-50, 2013.

Jenkins MK, Moon JJ: The role of naïve T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude, *Journal of Immunology* 188:4135-4140, 2012.

### Coestimulación: B7, CD28 y otros

Chen L, Flies DB: Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition, *Nature Reviews Immunology* 13:227-242, 2013.

Croft M: The TNF family in T cell differentiation and function—unanswered questions and future directions, *Seminars in Immunology*, 2014, Mar 5 (epub).

Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH: The B7 family revisited, *Annual Review of Immunology* 23:515-548, 2005.

### Citocinas de los linfocitos T

Boyman O, Sprent J: The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system, *Nature Reviews Immunology* 12: 180-190, 2012.

Huse M, Quann EJ, Davis MM: Shouts, whispers and the kiss of death: directional secretion in T cells, *Nature Immunology* 9:1105-1111, 2008.

Liao W, Lin JX, Leonard WJ: Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy, *Immunity* 38:13-25, 2013.

Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ: New insights into the regulation of T cells by $\gamma_c$ family cytokines, *Nature Reviews Immunology* 9:169-173, 2009.

### Linfocitos T memoria

Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR: Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence, *Annual Review of Immunology* 31:137-161, 2013.

Pepper M, Jenkins MK: Origin of CD4+ effector and central memory T cells, *Nature Immunology* 12:467-471, 2011.

Sallusto F, Lanzavecchia A: Heterogeneity of $CD4^+$ memory T cells: functional modules for tailored immunity, *European Journal of Immunology* 39:2076-2082, 2009.

Sprent J, Surh CD: Normal T cell homeostasis: the conversion of naive cells into memory-phenotype cells, *Nature Immunology* 12:478-484, 2011.

CAPÍTULO

# 10

# Diferenciación y funciones de los linfocitos T efectores CD4+





Las funciones de los linfocitos T efectores CD4+ son reclutar y activar a los fagocitos (macrófagos y neutrófilos) y otros leucocitos para que destruyan a los microbios intracelulares y a algunos extracelulares, y ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos. Los linfocitos T CD4+ son cruciales para eliminar los microbios por medio de los fagocitos, mientras que los linfocitos efectores CD8+ son responsables de la erradicación de los microbios, habitualmente virus, que infectan y se replican dentro de todas las células, incluidas las células no fagocíticas (fig. 10-1). Por razones históricas, la **inmunidad celular** se refiere al proceso de lisis de los microbios mediado por los fagocitos y estimulado por los linfocitos T CD4+. Algunos linfocitos T CD4+ activan a otras células diferentes a los fagocitos, como los eosinófilos, para que destruyan tipos particulares de microbios. Aunque estas reacciones no estaban incluidas en la definición original de inmunidad celular, son funciones importantes de los linfocitos T efectores. En este capítulo describiremos las funciones de los linfocitos T CD4+ en la eliminación de los microbios. Al final expondremos algunas de las numerosas poblaciones de linfocitos T cuyas principales funciones están mediadas por citocinas secretadas. La diferenciación y función de los linfocitos efectores CD8+ se expondrán en el capítulo 11, y el papel de los linfocitos T cooperadores en las respuestas de anticuerpos se considerará en el capítulo 12.

## GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD CELULAR

***La inmunidad celular es el tipo de defensa del anfitrión mediado por los linfocitos T y sirve de mecanismo de defensa contra los microbios intracelulares y fagocitados.*** En el pasado, los inmunólogos dividieron la inmunidad adaptativa en la inmunidad humoral, que puede transferirse de forma adoptiva desde un donante inmunizado a otro anfitrión virgen mediante anticuerpos sin células, y la inmunidad celular, que puede transferirse de forma adoptiva solo mediante linfocitos T viables. La fase efectora de la inmunidad humoral la desencadena el reconocimiento del antígeno por los anticuerpos secretados. Por lo tanto, la inmunidad humoral neutraliza y elimina a los microbios extracelulares y a las toxinas que son accesibles a los anticuerpos, pero no es eficaz contra los microbios que están dentro de las células. Por el contrario, en la inmunidad celular, la fase efectora la inicia el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T. Los linfocitos T reconocen antígenos proteínicos de los microbios que se muestran en las superficies de las células infectadas en forma de péptidos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Por lo tanto, la inmunidad celular es eficaz contra microbios asociados a células, incluidos microbios fagocitados y otros microbios intracelulares. Los defectos en la inmunidad celular dan lugar a una mayor proclividad a la infección por virus y bacterias intracelulares así como algunas bacterias extracelulares y hongos que normalmente eliminan los fagocitos. Las reacciones mediadas por el linfocito T también son importantes en el rechazo de los aloinjertos (v. capítulo 17), la inmunidad antitumoral (v. capítulo 18) y las enfermedades inflamatorias inmunitarias (v. capítulo 19).

La secuencia de acontecimientos en las respuestas de los linfocitos T CD4+ es la activación inicial de estas células en los órganos linfáticos para generar linfocitos efectores y memoria, la migración de los linfocitos efectores a los lugares de infección y la eliminación de microorganismos patógenos infecciosos en estos lugares (fig. 10-2). Describimos los primeros pasos de la activación de los linfocitos T en el capítulo 9, y describiremos los siguientes pasos en la generación y funciones de los linfocitos T efectores CD4+ en este capítulo.

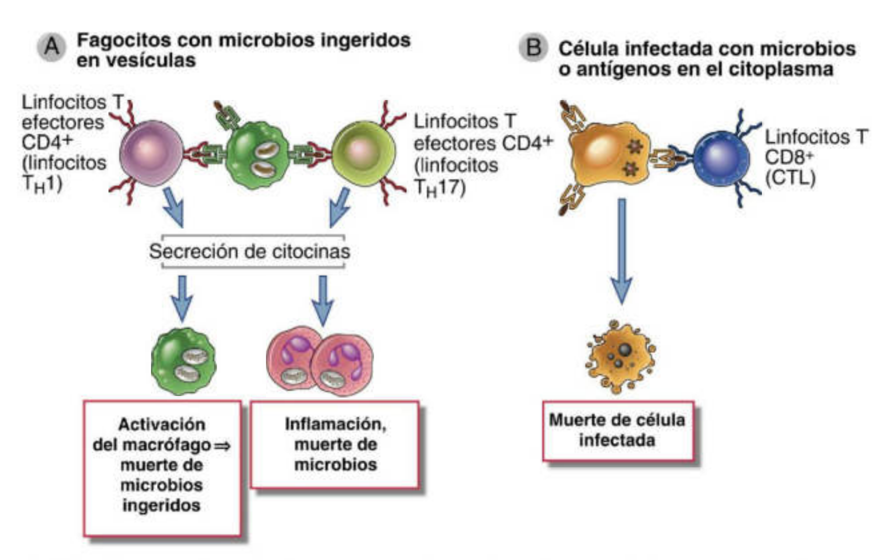



**FIGURA 10-1 Función de los linfocitos T en la erradicación de las infecciones. A.** Los linfocitos T CD4+ reconocen los antígenos de los microbios fagocitados y extracelulares y producen citocinas que activan los fagocitos para que maten a los microbios y estimulen la inflamación. Los linfocitos T CD8+ también pueden secretar citocinas y participar en reacciones similares. **B.** Los linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL) reconocen antígenos de los microbios que residen en el citosol de células infectadas y matan a las células.

***Los linfocitos T CD4+ efectores se generan por el reconocimiento del antígeno en los órganos linfáticos secundarios, pero la mayoría de ellos abandonan estos órganos y migran a las zonas periféricas de infección donde eliminan a los microbios.*** Esta migración de los linfocitos T efectores (y memoria) a los lugares de infección depende de moléculas de adhesión endoteliales y de quimiocinas expresadas en estos lugares (v. capítulo 3). Aunque la migración es en gran medida independiente del antígeno, los linfocitos T que reconocen el antígeno en los tejidos extravasculares pueden retenerse de forma preferente en esos lugares. Una vez en los tejidos, los linfocitos T encuentran a los antígenos microbianos presentados por los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos (APC). Los linfocitos T que reconocen antígenos específicos reciben señales a través de los receptores para el antígeno que incrementan la afinidad de las integrinas por sus ligandos. Dos de estas integrinas, VLA-4 y VLA-5, se unen a la fibronectina presente en las matrices extracelulares, y una tercera molécula de adhesión, CD44, que también se expresa en grandes cantidades en los linfocitos T activados, se une al hialuronano. Como resultado de ello, los linfocitos T efectores y memoria específicos frente al antígeno que se encuentran con el antígeno son retenidos de forma preferente en la zona extravascular. Los linfocitos T que no son específicos frente al antígeno y migran a la zona de la inflamación pueden morir en el tejido o volver a través de los vasos linfáticos hasta la circulación.

Algunos linfocitos T CD4+ que se activan en los órganos linfáticos secundarios no salen de estos órganos, sino que migran a los folículos linfáticos que están dentro de ellos, donde ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos de afinidad alta de diferentes isotipos. Los mejor definidos de estos linfocitos T cooperadores se llaman linfocitos T cooperadores foliculares; estas células y sus funciones en las respuestas inmunitarias humorales se describirán en el capítulo 12.

***En las respuestas inmunitarias celulares contra los microbios fagocitados, los linfocitos T reconocen específicamente a los antígenos microbianos, pero son los fagocitos los que destruyen realmente a los microorganismos patógenos.*** De este modo, los linfocitos T efectores de la línea CD4+ ligan el reconocimiento específico de los microbios con el reclutamiento y activación de otros leucocitos que destruyen a los microbios. Este concepto fundamental procede de estudios realizados sobre la inmunidad celular frente a la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* (fig. 10-3). En la década de los cincuenta se demostró que ratones previamente infectados con una dosis baja de *Listeria* estaban protegidos de la provocación con dosis mayores que eran mortales en animales previamente no infectados. La protección podía transferirse a los animales vírgenes con linfocitos (que después se demostró que eran linfocitos T) procedentes de ratones infectados, pero no con el suero, la fracción líquida de la sangre coagulada que contiene los anticuerpos. En el laboratorio, las bacterias no eran lisadas por los linfocitos T de los animales inmunizados, sino por los macrófagos activados, lo que subraya el papel central de los macrófagos en la ejecución de la función efectora.

***La ingestión y eliminación de los microbios por los fagocitos también es una reacción importante de la inmunidad innata, pero los linfocitos T potencian mucho esta función de los fagocitos.*** Como expusimos en el capítulo 4, los fagocitos reconocen a los microbios y se activan por ligandos microbianos, y son enérgicos destruyendo diversos microbios. Sin embargo, muchos microorganismos patógenos infecciosos han evolucionado para resistirse a este mecanismo de la inmunidad innata y pueden sobrevivir e incluso replicarse dentro de los macrófagos. En estas situaciones, los linfocitos T reconocen los antígenos proteínicos microbianos y reclutan y activan fagocitos, lo que les capacita para erradicar infecciones que no pueden combatirse solo con la inmunidad innata. Los linfocitos T efectores CD4+ activan a los fagocitos a través de moléculas de la superficie,

**FIGURA 10-2 Reacciones de los linfocitos T CD4+ en la inmunidad celular.** Inducción de la respuesta: los linfocitos T CD4+ reconocen péptidos que derivan de antígenos proteínicos y presentan células dendríticas en los órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos T son estimulados para que proliferen y se diferencien en células efectoras (y memoria), que entran en la circulación. Migración de los linfocitos T efectores y de otros leucocitos al lugar en que está el antígeno: los linfocitos T efectores y otros leucocitos migran a través de los vasos sanguíneos a los tejidos periféricos y se unen a células endoteliales que han sido activadas por citocinas producidas en respuesta a la infección en estos tejidos. Funciones efectoras de los linfocitos T: los linfocitos T efectores reconocen al antígeno en los tejidos y responden secretando citocinas que reclutan más leucocitos y activan los fagocitos para erradicar la infección.

principalmente el ligando del CD40, y de citocinas secretadas. Veremos cómo cooperan estas señales cuando expongamos la activación de los macrófagos más tarde en este capítulo y la de los linfocitos B en el capítulo 12.

La inflamación, que consiste en el reclutamiento y activación de leucocitos, acompaña a muchas de las reacciones de los linfocitos T CD4+ y puede dañar los tejidos normales. Esta reacción lesiva dependiente del linfocito T se denomina **hipersensibilidad de tipo retardado (HTR)**, y el término *hipersensibilidad* se refiere al daño tisular causado por una respuesta inmunitaria. La HTR aparece con frecuencia junto con la inmunidad celular protectora contra los microbios y puede ser la causa de gran parte de los problemas patológicos asociados a ciertos tipos de infección (v. capítulos 16 y 19).

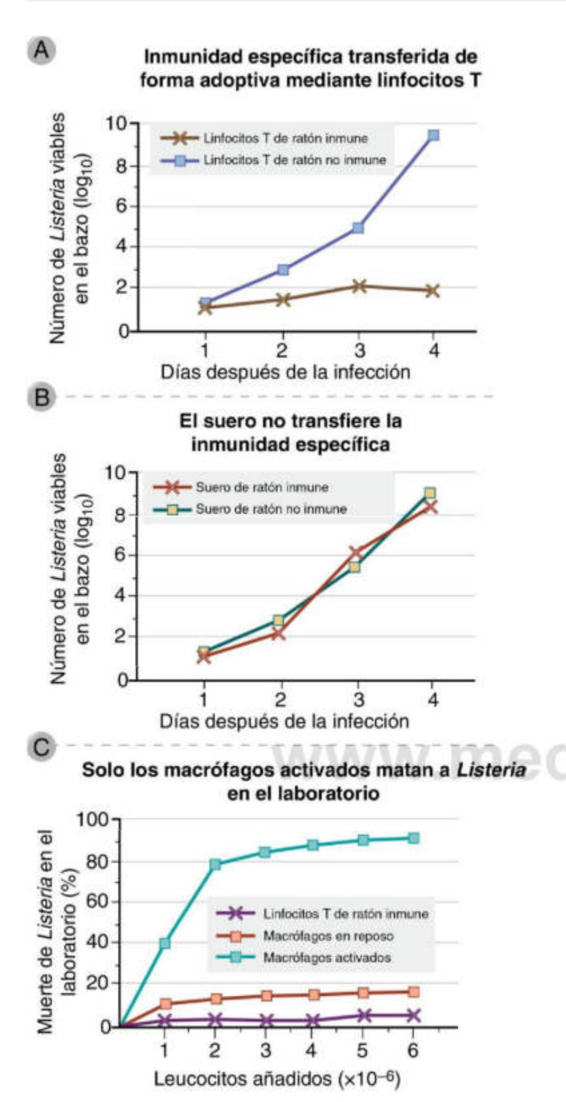



**FIGURA 10-3 Inmunidad celular frente a *Listeria monocytogenes*.** La inmunidad frente a *L. monocytogenes* se mide por la inhibición del crecimiento bacteriano en los bazos de animales a los que se ha inoculado una dosis conocida de bacterias viables. Tal inmunidad puede transferirse a ratones normales mediante linfocitos T **(A)** pero no mediante el suero **(B)** procedente de ratones singénicos previamente inmunizados con dosis bajas de *L. monocytogenes* vivas o muertas. En un análisis de laboratorio de inmunidad celular, las bacterias murieron por la acción de los macrófagos activados y no de los linfocitos T **(C)**.

Como las funciones de los linfocitos T CD4+ están mediadas en gran medida por citocinas, se ha suscitado un gran interés en la definición de estas citocinas, qué células las producen y cómo funcionan. Uno de los descubrimientos más importantes de la inmunología ha sido la identificación de poblaciones de linfocitos T efectores CD4+ que pueden distinguirse por las citocinas que producen y por los factores de transcripción que expresan. Empezaremos con una descripción de las principales propiedades de estos subgrupos y después describiremos el desarrollo y las funciones de cada población.

## SUBGRUPOS DE LINFOCITOS T EFECTORES CD4+

***Tres subgrupos principales de linfocitos T efectores CD4+, llamados $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$, actúan en la defensa del anfitrión contra diferentes tipos de microorganismos patógenos infecciosos y participan en diferentes tipos de lesión tisular en las enfermedades inmunitarias*** (fig. 10-4). Un cuarto subgrupo, llamado de linfocitos T cooperadores foliculares, es importante para las respuestas de anticuerpos (v. capítulo 12). Los linfocitos T reguladores son otra población diferente de linfocitos T CD4+. No son linfocitos efectores; en cambio, su función es controlar las reacciones inmunitarias frente a antígenos propios y extraños, y se describen en el capítulo 15 en el contexto de la tolerancia inmunitaria.

### Propiedades de los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$

Hace muchos años se advirtió que las respuestas del anfitrión a diferentes infecciones variaban mucho, como lo hacían las reacciones en diferentes enfermedades inmunitarias. Por ejemplo, la reacción inmunitaria frente a bacterias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* está dominada por los macrófagos activados, mientras que la reacción frente a los parásitos helmínticos consta de la producción de anticuerpos IgE y la activación de los eosinófilos. Además, en muchas enfermedades autoinmunes crónicas, la lesión tisular se debe a la inflamación con la acumulación de neutrófilos y macrófagos, mientras que, en las enfermedades alérgicas, las lesiones contienen abundantes eosinófilos junto con otros leucocitos. El conocimiento de que todas estas reacciones inmunitarias con un fenotipo diverso dependen de los linfocitos T CD4+ planteó una cuestión obvia: ¿cómo pueden los mismos linfocitos CD4+ desencadenar tales respuestas diferentes? La respuesta, como sabemos ahora, es que los linfocitos T CD4+ constan de subgrupos de linfocitos efectores que producen distintos grupos de citocinas, desencadenan reacciones muy diferentes y participan en la defensa del anfitrión contra diferentes microbios así como diferentes tipos de enfermedades inmunitarias. Los primeros subgrupos que se descubrieron se denominaron tipos 1 y 2 de linfocitos T cooperadores, o $T_H1$ y $T_H2$. El subgrupo $T_H17$, llamado así porque su citocina característica es la IL-17, se descubrió muchos años después de que se describieran los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$. Los linfocitos $T_H17$ fueron identificados como los linfocitos T responsables de las mismas enfermedades inflamatorias mediadas por los linfocitos T CD4+ que no podían atribuirse a los subgrupos $T_H1$ y $T_H2$.

***Las características definidoras de los subgrupos diferenciados de linfocitos efectores son las citocinas que producen, los factores de transcripción que expresan y los cambios epigénicos en* loci *específicos de citocinas.*** A continuación se describen estas características de cada subgrupo.

***Las citocinas características producidas por los principales subgrupos de linfocitos T CD4+ son el IFN-γ para los linfocitos $T_H1$; la IL-4, IL-5 e IL-13 para los linfocitos $T_H2$; y la IL-17 e IL-22 para los linfocitos $T_H17$*** (v. fig. 10-4). Las citocinas producidas por estos subgrupos de linfocitos T determinan sus funciones efectoras y participación en las enfermedades. Las citocinas también participan en el desarrollo y expansión de estos subgrupos respectivos (lo que se describirá más adelante).

***Los linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ tienen diferentes patrones de alojamiento, definidos en gran parte por los receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión que expresan, que dirigen su migración a diferentes lugares de infecciones.*** Expusimos el control de la migración linfocítica en el capítulo 3. Los

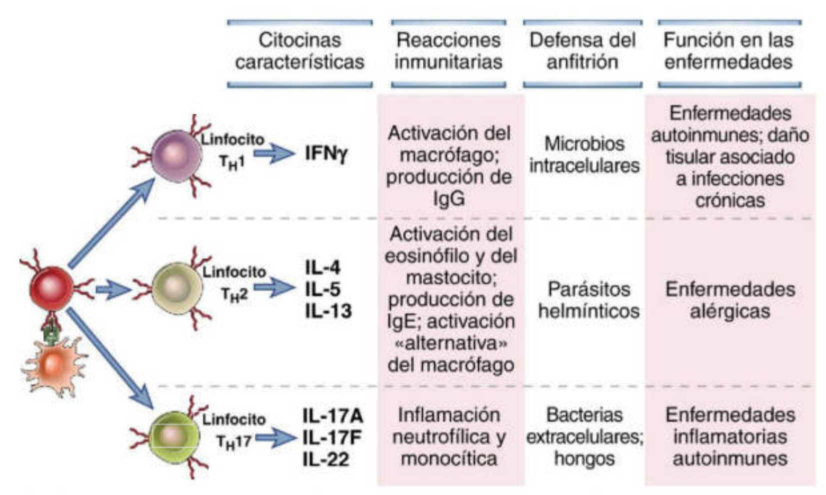



**FIGURA 10-4 Propiedades de los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ de linfocitos T CD4+ cooperadores.** Los linfocitos T CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en subgrupos diferentes de linfocitos efectores en respuesta al antígeno, los coestimuladores y las citocinas. Las columnas de la derecha presentan las principales diferencias entre los subgrupos mejor definidos.

linfocitos $T_H1$, pero no los $T_H2$, expresan cantidades altas de los receptores para quimiocinas CXCR3 y CCR5, que se unen a quimiocinas elaboradas en los tejidos durante las respuestas inmunitarias innatas. Por lo tanto, los linfocitos $T_H1$ tienden a abundar en los lugares de infección donde los microorganismos infecciosos desencadenan fuertes reacciones inmunitarias innatas; estos microorganismos comprenden muchas bacterias y virus. Los linfocitos $T_H1$ también expresan cantidades altas de ligandos para la selectina E y la selectina P, que ayudan en la migración de estas células a los lugares de fuerte inflamación (donde las selectinas se expresan en el endotelio). Por el contrario, los linfocitos $T_H2$ expresan los receptores para quimiocinas CCR3, CCR4 y CCR8, que reconocen quimiocinas que se expresan mucho en los lugares de infección helmíntica o las reacciones alérgicas, en particular en los tejidos mucosos, y por ello los linfocitos $T_H2$ tienden a migrar a estos tejidos. Los linfocitos $T_H17$ expresan CCR6, que se une a la quimiocina CCL20, que producen varias células tisulares y macrófagos en algunas infecciones bacterianas y micóticas.

Estas poblaciones de linfocitos T diferenciadas son poblaciones celulares identificables en las reacciones inmunitarias y han proporcionado muchas informaciones valiosas sobre las respuestas linfocíticas. No obstante, hay algunas importantes excepciones dentro de la idea de que todos los linfocitos T efectores CD4+ pueden clasificarse en subgrupos claros en función de criterios definidos.

- Muchos linfocitos T efectores CD4+ producen varias combinaciones de citocinas o solo algunas citocinas características de un subgrupo particular y no son fácilmente clasificables en poblaciones separadas. Por ejemplo, en muchas reacciones inflamatorias, puede haber linfocitos T que produzcan IFN-γ (característico de los linfocitos $T_H1$) e IL-17 (típica de los linfocitos $T_H17$). Por el contrario, algunas células pueden producir citocinas que no son características de ninguno de los tres subgrupos (como la IL-9) o solo algunas de las citocinas producidas por un subgrupo particular. Este perfil de citocinas restringido ha llevado a expandir la nomenclatura describiendo estas poblaciones (como $T_H9$, $T_H22$ y otras). No se sabe si las poblaciones con patrones de citocinas mixtos o limitados son intermedias en el desarrollo de linfocitos efectores polarizados de la forma clásica o son en sí mismas poblaciones fijas.
- También está claro que algunos de estos linfocitos T efectores diferenciados pueden pasar de un perfil de citocinas a otro mediante cambios en las condiciones de activación. La extensión y significado de tal plasticidad son temas de investigación activa.
- Aunque los linfocitos T efectores CD4+ diferenciados se consideran una fuente de muchas citocinas en las respuestas inmunitarias adaptativas protectoras y patológicas, otros tipos de células pueden producir las mismas citocinas, como los linfocitos T γδ y las células linfocíticas innatas. Por ejemplo, en algunas reacciones inflamatorias dominadas por la IL-17, los linfocitos CD4+ $T_H17$ suponen solo del 30 al 35% de las células productoras de citocinas, y el resto pertenecen a otras poblaciones celulares.

## Desarrollo de los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$

***Los linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ diferenciados se desarrollan a partir de linfocitos T vírgenes CD4+, sobre todo en respuesta a citocinas presentes tempranamente durante las respuestas inmunitarias, y su diferenciación implica una activación de la transcripción y una modificación epigénica de los genes de las citocinas.*** El proceso de diferenciación, que se denomina a veces polarización de los linfocitos T, puede dividirse en inducción, compromiso estable y amplificación.

- ***Inducción.*** Las citocinas actúan sobre los linfocitos T estimulados por el antígeno y los coestimuladores para inducir la transcripción de genes de citocinas que son característicos de cada subgrupo.

- ***Compromiso.*** Con la activación continuada, modificaciones epigénicas dan lugar a la fijación de los genes de las citocinas de ese subgrupo en un estado de transcripción activa. Por el contrario, los genes que codifican citocinas no producidas por ese subgrupo permanecen inactivos. Debido a estos cambios, los linfocitos T en proceso de diferenciación se comprometen cada vez más en una vía específica.
- ***Amplificación.*** Las citocinas producidas por cualquier subgrupo dado promueven el desarrollo de este subgrupo e inhiben la diferenciación hacia las subpoblaciones $CD4^+$. El resultado neto es la acumulación de células de un subgrupo.

La diferenciación en subgrupos de linfocitos T tiene varias características importantes.

- ***Las citocinas que dirigen el desarrollo de los subgrupos de linfocitos T $CD4^+$ las producen las APC (sobre todo las células dendríticas y los macrófagos) y otras células inmunitarias (como los linfocitos NK y los basófilos o los mastocitos) presentes en el órgano linfático donde empieza la respuesta inmunitaria.*** Las células dendríticas que se encuentran con microbios y presentan los antígenos microbianos se activan para producir citocinas (así como coestimuladores) como parte de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios (v. capítulo 4). Diferentes microbios pueden estimular a las células dendríticas a producir diferentes grupos de citocinas, quizás porque los microbios son reconocidos por diferentes detectores microbianos en las células. Otras células de la inmunidad innata, como los linfocitos NK y los mastocitos, producen también citocinas que influyen en el patrón de desarrollo de subgrupos de linfocitos T.
- ***Otros estímulos además de las citocinas pueden influir en el patrón de diferenciación del linfocito T cooperador.*** Algunos estudios indican que diferentes subgrupos de células dendríticas promueven selectivamente la diferenciación $T_H1$ o $T_H2$; el mismo principio puede ser cierto para los linfocitos $T_H17$. Además, la composición génica del anfitrión es un determinante importante del patrón de diferenciación del linfocito T. Algunas cepas endogámicas de ratones producen respuestas $T_H2$ frente a los mismos microbios que estimulan la diferenciación $T_H1$ en la mayoría de las demás cepas. Las cepas de ratones que producen respuestas dominantes $T_H2$ son proclives a las infecciones producidas por microbios intracelulares (v. capítulo 16).
- ***Los perfiles distintivos de citocinas de las poblaciones celulares diferenciadas están controlados por factores de transcripción particulares que activan la expresión de genes de citocinas y por modificaciones de la cromatina que influyen en la accesibilidad de los promotores y elementos reguladores de los genes de citocinas a los que estos factores de transcripción se unen.*** Los factores de transcripción se activan o inducen por señales originadas en los receptores para el antígeno, los receptores de la inmunidad innata, los coestimuladores y otros receptores para citocinas. Cada subgrupo expresa su propio grupo característico de factores de transcripción. A medida que los subgrupos se polarizan cada vez más, los *loci* génicos que codifican esas citocinas características de ese subgrupo sufren modificaciones en las histonas (como cambios en la metilación y la acetilación) y otros acontecimientos reestructuradores de la cromatina, de modo que estos *loci* permanezcan accesibles a la ARN-polimerasa y a los factores de transcripción, mientras que los *loci* de otras citocinas (las que no produce ese subgrupo) están en un estado de la cromatina inaccesible. Estos cambios epigénicos aseguran que cada subgrupo produzca solo su grupo característico de citocinas. Es probable que los cambios epigénicos en los genes de las citocinas se correlacionen con fenotipos estables, y, antes de que estos cambios se establezcan, los subgrupos puedan ser plásticos y convertibles.
- ***Cada subgrupo de linfocitos efectores diferenciados produce citocinas que promueven su propio desarrollo y pueden suprimir el desarrollo de los otros subgrupos.*** Esta característica del desarrollo de subgrupos de linfocitos T proporciona un mecanismo de amplificación potente. Por ejemplo, el IFN-γ secretado por los linfocitos $T_H1$ promueve una mayor diferenciación $T_H1$ e inhibe la generación de linfocitos $T_H2$ y $T_H17$. De forma análoga, la IL-4 producida por los linfocitos $T_H2$ promueve la diferenciación $T_H2$, y la IL-21 producida por los linfocitos $T_H17$ potencia la diferenciación $T_H17$. De este modo, cada subgrupo se amplifica a sí mismo y puede inhibir a los otros subgrupos. Por esta razón, una vez que se desarrolla una respuesta inmunitaria a lo largo de una vía efectora, se polariza cada vez más en esa dirección, y la polarización más extrema se ve en las infecciones crónicas o en la exposición crónica a antígenos ambientales, cuando la estimulación inmunitaria se prolonga.
- ***La diferenciación de cada subgrupo la inducen los tipos de microbios que el subgrupo es más capaz de combatir.*** Por ejemplo, el desarrollo de linfocitos $T_H1$ está inducido por microbios intracelulares, contra los cuales la principal defensa está mediada por $T_H1$. Por el contrario, el sistema inmunitario responde a los parásitos helmínticos mediante el desarrollo de linfocitos $T_H2$, y las citocinas producidas por estas células son cruciales para combatir a los helmintos. De forma análoga, algunas bacterias y hongos inducen respuestas $T_H17$, que son las más eficaces en la defensa contra estos microbios. La generación y funciones efectoras de estos linfocitos T diferenciados son una ilustración excelente de la idea de la especialización de la inmunidad adaptativa, que se refiere a la capacidad del sistema inmunitario de responder a diferentes microbios en formas que son óptimas para combatirlos.



Con esta información, procederemos a describir el desarrollo y las funciones de cada subgrupo.

## EL SUBGRUPO $T_H1$

***El subgrupo $T_H1$ lo inducen los microbios que ingieren los fagocitos y a los que activan, y es la principal población efectora de linfocitos T en la defensa del anfitrión mediada por los fagocitos, la reacción central de la inmunidad celular.*** A los linfocitos $T_H1$ se les ha considerado desde hace tiempo mediadores clave de la inmunidad celular, aunque ahora sabemos que otros linfocitos T efectores contribuyen también a esta forma de defensa del anfitrión.

### Desarrollo de los linfocitos $T_H1$

***La diferenciación $T_H1$ está dirigida sobre todo por las citocinas IL-12 e IFN-γ y tiene lugar en respuesta a los microbios que activan a las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos NK*** (fig. 10-5). La diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ activados por el antígeno en efectores $T_H1$ la estimulan muchas bacterias intracelulares, como *Listeria* y las micobacterias, y algunos parásitos, como *Leishmania*, todos los cuales infectan a las células dendríticas y a los macrófagos. La diferenciación $T_H1$ también la estimulan los virus y antígenos proteínicos administrados con adyuvantes fuertes. Una característica frecuente de estas

infecciones y condiciones de inmunización es que desencadenan reacciones inmunitarias innatas que se asocian a la producción de ciertas citocinas, como la IL-12, la IL-18 y los interferones del tipo I. Todas estas citocinas promueven el desarrollo $T_H1$; de ellas, la IL-12 es probablemente la más potente. Los ratones con el gen de la IL-12 anulado son sumamente proclives a las infecciones por microbios intracelulares. La IL-18 establece sinergia con la IL-12, y los interferones del tipo I pueden ser importantes para diferenciación $T_H1$ en respuesta a las infecciones víricas, en especial en los seres humanos. Otros microbios estimulan a los linfocitos NK a producir IFN-γ, que es por sí misma una fuerte inductora $T_H1$ y también actúa sobre las células dendríticas y los macrófagos para inducir más secreción de IL-12. Una vez que se han desarrollado los linfocitos $T_H1$, secretan IFN-γ, que promueve una mayor diferenciación $T_H1$, y así se amplifica la reacción. Además, el IFN-γ inhibe la diferenciación de los linfocitos T CD4+ vírgenes en los subgrupos $T_H2$ y $T_H17$, lo que promueve la polarización de la respuesta inmunitaria en una dirección. Los linfocitos T pueden aumentar más la producción de citocinas por las células dendríticas y los macrófagos, en virtud del ligando del CD40 (CD40L) situado en los linfocitos T activados que se une al CD40 situado en las APC y estimula la secreción de IL-12.

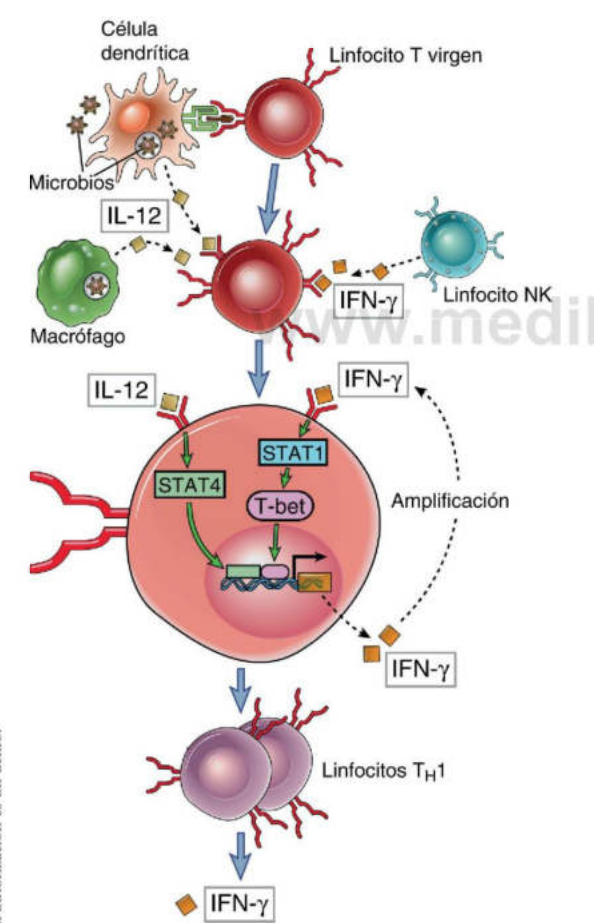



**FIGURA 10-5 Desarrollo de los linfocitos $T_H1$.** La IL-12 producida por las células dendríticas y los macrófagos en respuesta a los microbios, incluidos los microbios intracelulares, y el IFN-γ producido por los linfocitos NK (todo parte de la respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios) activan los factores de transcripción T-bet, STAT1 y STAT4, que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD4+ vírgenes hacia el subgrupo $T_H1$. El IFN-γ producido por los linfocitos $T_H1$ amplifica esta respuesta e inhibe el desarrollo de los linfocitos $T_H2$ y $T_H17$.

***El IFN-γ y la IL-12 estimulan la diferenciación $T_H1$ al activar los factores de transcripción T-bet, STAT1 y STAT4*** (v. fig. 10-5). T-bet, un miembro de la familia T-box de factores de transcripción, se induce en los linfocitos T CD4+ vírgenes en respuesta al antígeno y el IFN-γ. El IFN-γ también activa el factor de transcripción STAT1, que a su vez estimula la expresión de T-bet. T-bet promueve entonces la producción de IFN-γ por medio de una combinación de activación directa de la transcripción del gen del *IFN-γ* y la inducción de la reestructuración de la cromatina de la región promotora de IFN-γ. La capacidad del IFN-γ de estimular la expresión de T-bet y la capacidad de T-bet de incrementar la transcripción de IFN-γ determinan un asa de amplificación positiva que dirige la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo $T_H1$. La IL-12 contribuye al compromiso $T_H1$ mediante la unión a receptores situados en los linfocitos T CD4+ estimulados por el antígeno y la activación del factor de transcripción STAT4, que potencia más la producción de IFN-γ.

## Funciones de los linfocitos $T_H1$

***La principal función de los linfocitos $T_H1$ es activar a los macrófagos para que ingieran y destruyan a los microbios*** (fig. 10-6). La misma reacción de activación del macrófago mediada por $T_H1$ participa en la hipersensibilidad de tipo retardado lesiva, que es un componente de muchas enfermedades inflamatorias, y en la inflamación granulomatosa, que es típica de la tuberculosis y también se observa en otras enfermedades infecciosas e inflamatorias. Estas reacciones patológicas se describen en el capítulo 19. Los linfocitos $T_H1$, o los linfocitos T cooperadores foliculares que producen la citocina $T_H1$ IFN-γ, también estimulan la producción de algunos anticuerpos IgG, especialmente en los roedores.

Antes de exponer la activación de los macrófagos y cómo destruyen a los microbios, describiremos las propiedades del interferón γ (IFN-γ), la citocina responsable de la mayoría de las funciones especializadas de los linfocitos $T_H1$.

### Interferón γ

***El IFN-γ es la principal citocina activadora del macrófago y realiza funciones cruciales en la inmunidad contra los microbios intracelulares.*** El IFN-γ se llama también interferón inmunitario o del tipo II. Aunque su nombre interferón implica actividad antivírica, no es una citocina antivírica potente, y actúa sobre todo como un activador de los linfocitos efectores del sistema inmunitario.

El IFN-γ es una proteína homodimérica que pertenece a la familia de citocinas del tipo II (v. capítulo 7). Además de los linfocitos CD4+ $T_H1$, los linfocitos NK y los linfocitos T CD8+ también producen IFN-γ. Los linfocitos NK secretan IFN-γ en respuesta a ligandos activadores situados en la superficie de las células del anfitrión infectadas o estresadas (v. capítulo 4) o en respuesta a la IL-12; en este marco, el IFN-γ funciona como un mediador de la inmunidad innata. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T producen IFN-γ en respuesta al reconocimiento del antígeno, y su producción aumenta gracias a la IL-12 y la IL-18.

El receptor para el IFN-γ está compuesto de dos polipéptidos con una estructura homóloga que pertenecen a la familia de receptores para citocinas del tipo II, llamados IFNγR1 e IFNγR2. El IFN-γ se une a las dos cadenas del receptor e induce su dimerización. Esto conduce a la activación de las cinasas JAK1 y JAK2 asociadas y finalmente a la fosforilación y dimerización de STAT1, que estimula la transcripción de varios genes (v. capítulo 7). Los genes inducidos por el IFN-γ codifican muchas moléculas diferentes que median las actividades biológicas de esta citocina, que se describen a continuación.

Las funciones del IFN-γ son importantes en la inmunidad celular contra los microbios intracelulares (v. fig. 10-6).

- ***El IFN-γ activa a los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados.*** A la activación del macrófago que aumenta su actividad microbicida se la denomina **activación clásica del macrófago,** para contrastarla con la activación alternativa inducida por las citocinas $T_H2$; estos tipos de activación del macrófago se describirán más adelante con mayor detalle. En las reacciones inmunitarias innatas, el IFN-γ lo producen los linfocitos NK y actúa sobre los macrófagos junto con las señales del receptor del tipo *toll* (TLR) producidas por los microbios (v. capítulo 4) para inducir la activación del macrófago. En la inmunidad celular adaptativa, el IFN-γ producido por los linfocitos $T_H1$ actúa junto con el ligando del CD40, expresado también por los linfocitos T, para activar a los macrófagos.
- ***El IFN-γ actúa sobre los linfocitos B para promover el cambio a ciertas subclases de IgG, sobre todo la IgG2a o la IgG2c (en los ratones), y para inhibir el cambio a isotipos dependientes de la IL-4, como la IgE.*** Las subclases de IgG inducidas por el IFN-γ se unen a los receptores para el Fcγ situados en los fagocitos y activan el complemento, y ambos mecanismos promueven la fagocitosis de los microbios opsonizados (v. capítulo 12). De este modo, el IFN-γ induce respuestas de anticuerpos que también participan en la eliminación de los microbios mediada por el fagocito, en concierto con los efectos activadores directos del macrófago de esta citocina. El mecanismo de cambio de isotipo y la función de las citocinas en este proceso se describirán en el capítulo 12. La principal fuente de IFN-γ en las respuestas de anticuerpos pueden ser los linfocitos T cooperadores foliculares que producen esta citocina, y no los linfocitos $T_H1$ clásicos (v. capítulo 12). Esta acción del IFN-γ sobre los linfocitos B está mejor establecida en los ratones que en los seres humanos.
- ***El IFN-γ promueve la diferenciación de los linfocitos T CD4+ hacia el subgrupo $T_H1$ e inhibe el desarrollo de linfocitos $T_H2$ y $T_H17$.*** Estas acciones del IFN-γ sirven para amplificar las respuestas $T_H1$ y se describieron antes.
- ***El IFN-γ estimula la expresión de varias proteínas diferentes que contribuyen a aumentar la presentación del antígeno asociada al MHC y al inicio y amplificación de las respuestas inmunitarias dependientes del linfocito T*** (v. fig. 6-9). Estas proteínas incluyen las moléculas del MHC; muchas proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno, como el transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP) y componentes del proteasoma; el HLA-DM; y los coestimuladores B7 en las APC.

Las acciones del IFN-γ dan lugar en conjunto a una mayor ingestión de microbios y a la destrucción de los microorganismos patógenos ingeridos. Los sujetos con mutaciones inactivadoras heredadas infrecuentes en el receptor para el IFN-γ y los ratones que carecen de IFN-γ o del receptor para el IFN-γ o de las moléculas necesarias para la diferenciación $T_H1$ o las señales producidas por el IFN-γ (IL-12 o receptor para la IL-12, T-bet, STAT1) tienden a sufrir infecciones por microbios intracelulares, como las micobacterias, debido a la lisis defectuosa de los microbios mediada por el macrófago.

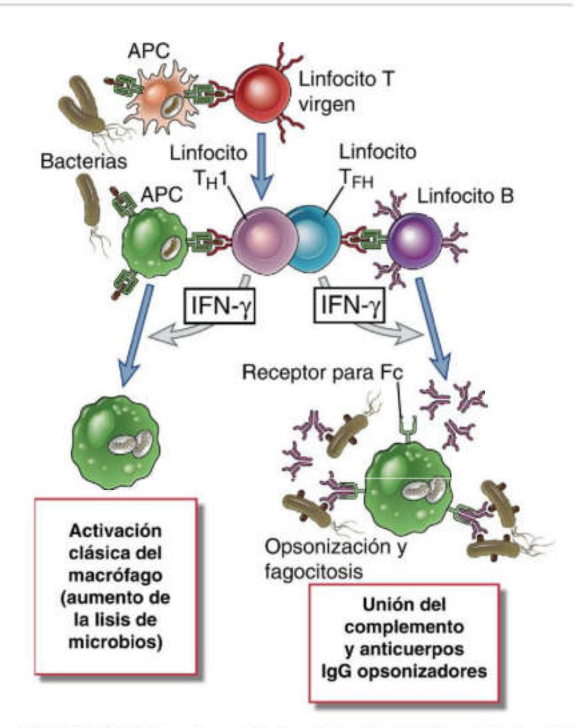



**FIGURA 10-6 Funciones de los linfocitos $T_H1$.** Los linfocitos $T_H1$ secretan IFN-γ, que actúa sobre los macrófagos para incrementar la fagocitosis y muerte de los microbios en los fagolisosomas y sobre los linfocitos B para estimular la producción de anticuerpos IgG que opsonizan a los microbios para la fagocitosis. La ayuda para la producción de anticuerpos pueden proporcionarla no los linfocitos $T_H1$ clásicos, la mayoría de los cuales emigran desde los órganos linfáticos a los lugares de infección e inflamación, sino los linfocitos T cooperadores foliculares ($T_{FH}$), que permanecen en los órganos linfáticos y producen IFN-γ. La función del IFN-γ en la producción de anticuerpos se ha establecido en ratones pero no en los seres humanos. Los linfocitos $T_H1$ también producen TNF, que activa los neutrófilos y promueve la inflamación *(no mostrado).*



### *Otras citocinas $T_H1$*

Además del IFN-γ, los linfocitos $T_H1$ producen TNF y varias quimiocinas, que contribuyen al reclutamiento de leucocitos y aumentan la inflamación. Y algo sorprendente, los linfocitos $T_H1$ son también fuentes importantes de IL-10, que actúa sobre todo inhibiendo a las células dendríticas y los macrófagos y así suprime la activación $T_H1$. Este es un ejemplo de asa de retroalimentación negativa en las respuestas del linfocito T.

### *Activación clásica del macrófago mediada por $T_H1$ y muerte de los microbios fagocitados*

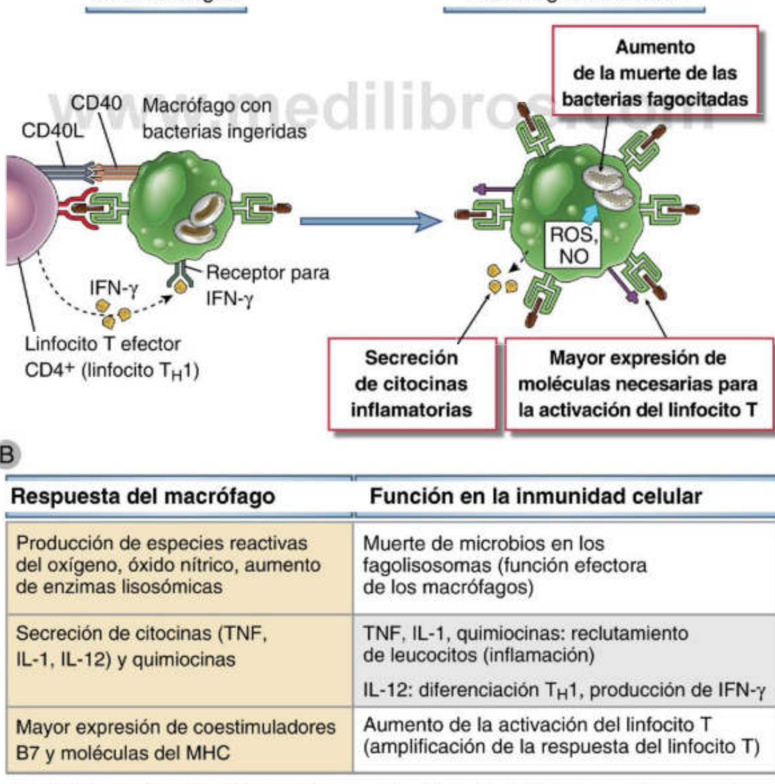
***Los linfocitos $T_H1$ activan a los macrófagos por medio de señales mediadas por el contacto producidas por interacciones CD40L-CD40 y por el IFN-γ*** (fig. 10-7). Cuando los linfocitos $T_H1$ son estimulados por el antígeno, las células expresan el CD40L en su superficie y secretan IFN-γ. Las acciones del IFN-γ sobre los macrófagos, descritas antes, establecen sinergia con las acciones del ligando del CD40, y juntos son potentes estímulos para la activación del macrófago. Las señales del CD40 activan los factores de transcripción nuclear κB (NF-κB)

y proteína de activación 1 (AP-1) y, como se expuso antes, el IFN-γ activa el factor de transcripción STAT1. Estos factores de transcripción estimulan juntos la expresión de varias enzimas en los fagolisosomas de los macrófagos, incluida la oxidasa del fagocito, que induce la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS); la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), que estimula la producción de óxido nítrico (NO); y enzimas lisosómicas. La necesidad de las interacciones entre las moléculas de superficie CD40 en los macrófagos y el CD40L en los linfocitos T asegura que los macrófagos que están presentando antígenos a los linfocitos T (es decir, los macrófagos que albergan los microbios intracelulares) sean también los macrófagos que estarán en contacto con los linfocitos T y así se activen de una forma más eficiente por los linfocitos T.

***Los macrófagos activados matan a los microbios fagocitados principalmente mediante las acciones de las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y las enzimas lisosómicas.*** Todas estas potentes sustancias microbicidas se producen dentro de los lisosomas de los macrófagos y matan a los microbios ingeridos después de que los fagosomas se fusionan con los lisosomas (v. fig. 4-12). Estas sustancias tóxicas también pueden liberarse en los tejidos adyacentes, donde matan a los microbios extracelulares y pueden dañar a los tejidos normales.

Las inmunodeficiencias hereditarias, así como los ratones con genes anulados, han determinado la importancia crucial de las interacciones CD40-CD40L, además del IFN-γ, en la inmunidad celular contra los microorganismos patógenos intracelulares. Los seres humanos con mutaciones hereditarias en el CD40L **(síndrome de hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X)** y los ratones en los que se han anulado los genes del CD40 o del CD40L son proclives a las infecciones por microbios intracelulares por lo demás inocuos, incluido el hongo intracelular *Pneumocystis jiroveci* (v. capítulo 21), cuya erradicación requiere la activación del macrófago dependiente del linfocito T. Como era de esperar, estos pacientes y los ratones con los genes anulados tienen también defectos en la producción de anticuerpos dependiente del linfocito T cooperador.

Los macrófagos activados participan en otras diversas reacciones de la defensa del anfitrión (v. fig. 10-7). Estimulan la inflamación por medio de la secreción de citocinas, sobre todo TNF, IL-1 y quimiocinas, y de mediadores lipídicos de




| Respuesta del macrófago | Función en la inmunidad celular |
|---|---|
| Producción de especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico, aumento de enzimas lisosómicas | Muerte de microbios en los fagolisosomas (función efectora de los macrófagos) |
| Secreción de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) y quimiocinas | TNF, IL-1, quimiocinas: reclutamiento de leucocitos (inflamación)<br>IL-12: diferenciación $T_H1$, producción de IFN-γ |
| Mayor expresión de coestimuladores B7 y moléculas del MHC | Aumento de la activación del linfocito T (amplificación de la respuesta del linfocito T) |

**FIGURA 10-7 Activación del macrófago por los linfocitos $T_H1$. A.** Los macrófagos se activan por interacciones CD40L-CD40 y por el IFN-γ expresado por los linfocitos $T_H1$ y realizan varias funciones que matan a los microbios, estimulan la inflamación y potencian la capacidad presentadora de antígenos de las células. **B.** Se presentan las principales respuestas de los macrófagos activados por la vía clásica de activación y sus funciones en la defensa del anfitrión mediada por el linfocito T. Los macrófagos también se activan durante las reacciones inmunitarias innatas y realizan funciones análogas (v. capítulo 4).

vida corta como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de las plaquetas. La acción conjunta de estos mediadores de la inflamación derivados del macrófago es reclutar más leucocitos, lo que mejora la capacidad del anfitrión de destruir los microorganismos infecciosos. Los macrófagos activados amplifican las respuestas inmunitarias celulares al convertirse en APC más eficientes debido a las mayores cantidades de moléculas implicadas en el procesamiento del antígeno y la mayor expresión en su superficie de moléculas de la clase II del MHC y de coestimuladores, y a la producción de citocinas (como la IL-12) que estimulan la diferenciación del linfocito T en linfocitos efectores.

Alguna lesión tisular acompaña normalmente a las reacciones inmunitarias mediadas por los linfocitos $T_H1$ a los microbios porque los productos microbicidas liberados por los macrófagos activados y los neutrófilos son capaces de dañar el tejido normal y no discriminan entre los microbios y el tejido del anfitrión. Sin embargo, esta lesión tisular suele limitarse en extensión y duración, y se resuelve a medida que la infección desaparece. Como se mencionó antes, la hipersensibilidad retardada es un ejemplo de reacción mediada por linfocitos $T_H1$ que puede provocar una lesión tisular significativa (v. capítulo 19).

## EL SUBGRUPO $T_H2$

***El subgrupo $T_H2$ es el mediador de la defensa independiente del fagocito, en la que eosinófilos y mastocitos desempeñan funciones centrales.*** Estas reacciones son importantes para erradicar las infecciones por helmintos y quizás para eliminar a otros microbios en los tejidos mucosos. También son centrales en el desarrollo de las enfermedades alérgicas (v. capítulo 20).



### Desarrollo de los linfocitos $T_H2$

***La diferenciación $T_H2$ la estimula la citocina IL-4 y tiene lugar en respuesta a los helmintos y los alérgenos*** (fig. 10-8). Los helmintos y los alérgenos causan una estimulación crónica del linfocito T, a menudo sin las fuertes respuestas inmunitarias innatas necesarias para la diferenciación $T_H1$. De este modo, los linfocitos $T_H2$ pueden surgir en respuesta a microbios y antígenos que produzcan una estimulación persistente o repetida del linfocito T sin demasiada inflamación ni la producción de citocinas proinflamatorias que induzcan respuestas $T_H1$ y $T_H17$. La dependencia de la diferenciación $T_H2$ de la IL-4 plantea una interesante pregunta: dado que los linfocitos $T_H2$ diferenciados son la principal fuente de IL-4 durante las respuestas inmunitarias a los antígenos proteínicos, ¿de dónde procede la IL-4 antes de que los linfocitos $T_H2$ se desarrollen? En algunas situaciones, como las infecciones por helmintos, la IL-4 producida por los mastocitos y, posiblemente, otras poblaciones celulares, como las células linfocíticas innatas, pueden contribuir al desarrollo $T_H2$. Otra posibilidad es que los linfocitos T CD4+ estimulados por el antígeno secreten pequeñas cantidades de IL-4 desde su activación inicial. Si el antígeno es persistente y está presente en elevadas concentraciones, la concentración local de IL-4 aumenta gradualmente. Si el antígeno tampoco desencadena la inflamación con la producción acompañante de IL-12, el resultado es una mayor diferenciación de linfocitos T hacia el subgrupo $T_H2$. Una vez que se han desarrollado los linfocitos $T_H2$, la IL-4 que producen sirve para amplificar la reacción e inhibir el desarrollo de linfocitos $T_H1$ y $T_H17$.

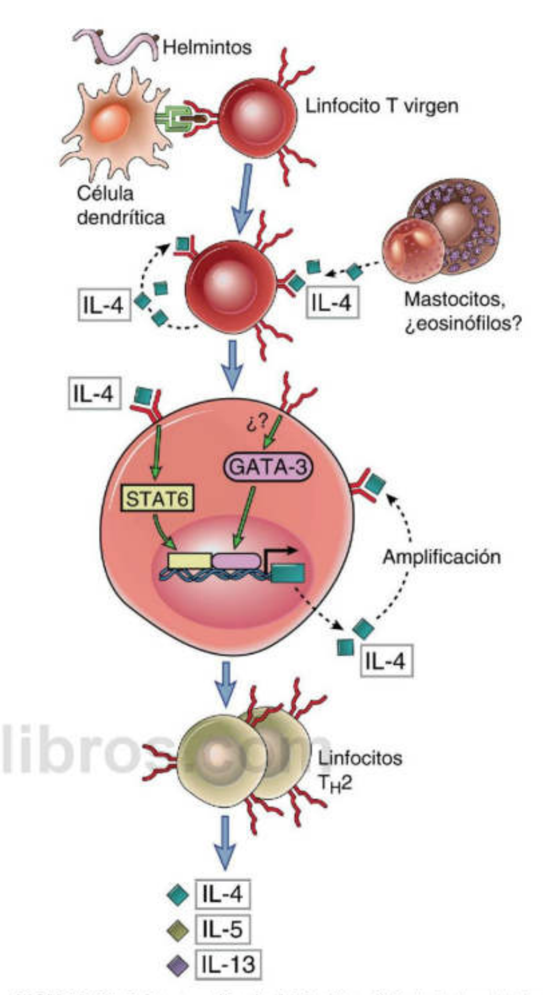



**FIGURA 10-8 Desarrollo de linfocitos $T_H2$.** La IL-4 producida por los propios linfocitos T activados o por los mastocitos y los eosinófilos, especialmente en respuesta a los helmintos, activa los factores de transcripción GATA-3 y STAT6, que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD4+ vírgenes en el subgrupo $T_H2$. La IL-4 producida por los linfocitos $T_H2$ amplifica esta respuesta e inhibe el desarrollo de los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$.

***La IL-4 estimula el desarrollo $T_H2$ al activar el factor de transcripción STAT6 que, junto con las señales del TCR, induce la expresión de GATA-3*** (v. fig. 10-8). GATA-3 es un factor de transcripción que actúa como regulador maestro de la diferenciación $T_H2$, al potenciar la expresión de los genes $T_H2$ de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que se localizan en el mismo *locus* génico. GATA-3 actúa interaccionando directamente con los promotores de estos genes y también provocando la reestructuración de la cromatina, que abre el *locus* para que sea accesible a otros factores de transcripción. Esto se parece a la forma en que T-bet influye en la expresión del IFN-γ. GATA-3 estabiliza el compromiso de las células que se diferencian hacia el fenotipo $T_H2$ y aumenta su propia expresión por medio de un asa de retroalimentación positiva. Además, GATA-3 bloquea la diferenciación $T_H1$ inhibiendo la expresión de la cadena de señales del receptor para la IL-12. Los ratones

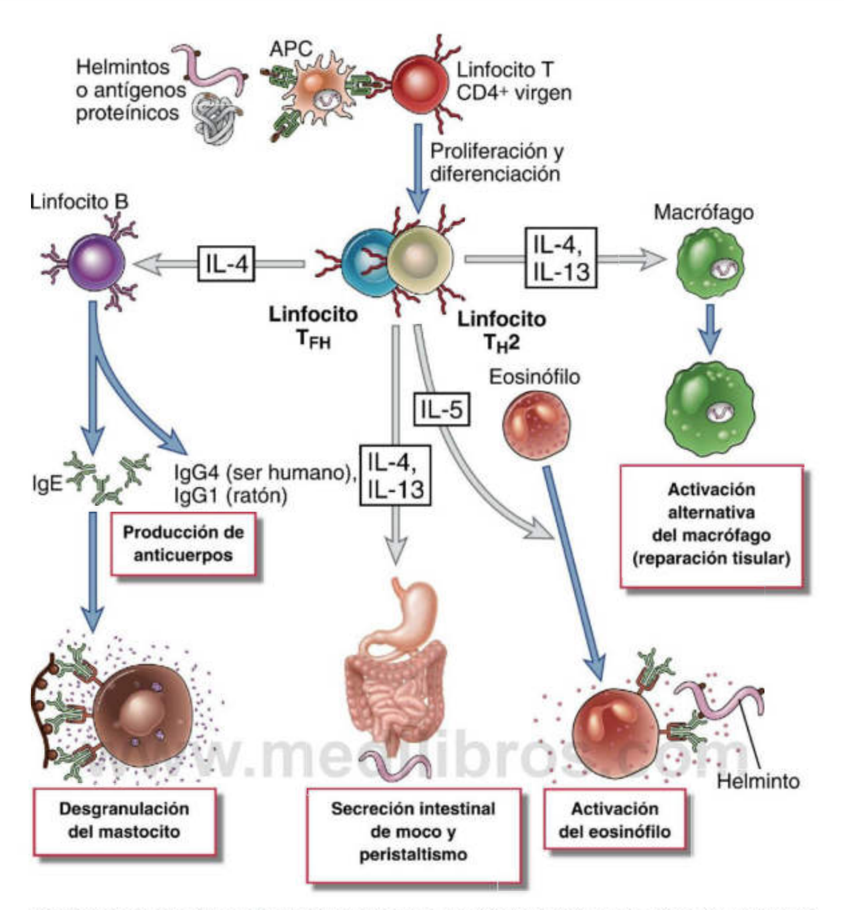



**FIGURA 10-9 Funciones de los linfocitos $T_H2$.** Los linfocitos T CD4+ que se diferencian en linfocitos $T_H2$ secretan IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 y la IL-13 actúan sobre los linfocitos B para estimular la producción de anticuerpos que se unen a los mastocitos, como la IgE. La ayuda para la producción de anticuerpos pueden proporcionarla los linfocitos $T_{FH}$, que producen citocinas $T_H2$ y residen en los órganos linfáticos, y no los linfocitos $T_H2$ clásicos. La IL-4 es también una citocina de crecimiento y diferenciación autocrina para los linfocitos $T_H2$. La IL-5 activa a los eosinófilos, una respuesta que es importante para la defensa contra las infecciones por los helmintos. La IL-4 y la IL-13 participan en la inmunidad de las barreras mucosas, inducen una vía alternativa de activación del macrófago e inhiben la activación clásica del macrófago mediada por el linfocito $T_H1$.

que carecen de IL-4, STAT6 o GATA-3 tienen respuestas $T_H2$ deficientes.

## Funciones de los linfocitos $T_H2$

***Los linfocitos $T_H2$ estimulan las reacciones mediadas por la IgE, los mastocitos y los eosinófilos que sirven para erradicar las infecciones por helmintos*** (fig. 10-9). Los helmintos son demasiado grandes para ser fagocitados por los neutrófilos y los macrófagos y pueden ser más resistentes a las actividades microbicidas de estos fagocitos que la mayoría de las bacterias y virus. Por lo tanto, son necesarios mecanismos especiales para la defensa contra las infecciones por helmintos. Las funciones de los linfocitos $T_H2$ están mediadas por la IL-4, que induce respuestas de anticuerpos IgE; la IL-5, que activa a los eosinófilos; y la IL-13, que tiene diversas acciones. Describiremos las propiedades de estas citocinas y después sus funciones en la defensa del anfitrión.

### Interleucina 4

***La IL-4 es la citocina característica del subgrupo $T_H2$ y funciona como una citocina inductora y efectora de estas células.*** Es un miembro de la familia de citocinas de cuatro hélices α del tipo I. Las principales fuentes celulares de la IL-4 son los linfocitos T CD4+ del subgrupo $T_H2$ y los mastocitos activados, pero otras células tisulares también producen esta citocina. El receptor para la IL-4 de las células linfocíticas consiste en una cadena α que se une a la citocina que es miembro de la familia de receptores para citocinas del tipo I, asociada a la cadena $\gamma_c$ compartida por otros receptores para citocinas. Este receptor IL-4R$\alpha\gamma_c$ envía señales a través de la vía JAK-STAT en la que intervienen JAK1, JAK3 y STAT6, y a través de una vía que implica el sustrato de respuesta a la insulina (IRS) llamado IRS-2. La proteína STAT6 induce la transcripción de genes responsables de muchas de las acciones de la citocina. La IL-4 también se une al receptor para la IL-13 (descrito más adelante).

La IL-4 tiene importantes acciones sobre diversos tipos celulares.

- ***La IL-4 estimula el cambio de clase de cadena pesada de Ig en el linfocito B al isotipo IgE.*** Los mecanismos del cambio de clase se describirán en el capítulo 12. Los ratones que carecen del gen de la IL-4 tienen menos del 10% de las concentraciones normales de IgE. Los anticuerpos IgE intervienen en la defensa mediada por el eosinófilo contra las infecciones por helmintos (y algunos artrópodos). La IgE es también el principal mediador de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas), y la producción de IL-4 es importante para el desarrollo de las alergias (v. capítulo 20). La IL-4 también aumenta el cambio a la IgG4 (en los seres humanos, o la IgG1 homóloga en los ratones) e inhibe el cambio a los isotipos IgG2a e IgG2c en los ratones, ambos estimulados por el IFN-γ. Esta es una de las diversas acciones recíprocas de la IL-4 y el IFN-γ. La IL-13 también puede contribuir al cambio al isotipo IgE. Los linfocitos efectores que estimulan el cambio de isotipo pueden ser linfocitos $T_{FH}$ que producen IL-4, y quizás IL-13, y no los linfocitos $T_H2$ clásicos (v. capítulo 12).
- ***La IL-4 estimula el desarrollo de los linfocitos $T_H2$ efectores a partir de los linfocitos T CD4+ vírgenes y funciona como un factor de crecimiento autocrino para los linfocitos $T_H2$ diferenciados.*** Esta función de la IL-4 se describió antes.
- ***La IL-4, junto con la IL-13, contribuye a una forma alternativa de activación del macrófago que es diferente de la respuesta del macrófago al IFN-γ.*** La IL-4 y la IL-13 suprimen la activación clásica del macrófago mediada por el IFN-γ y así inhiben la defensa contra los microbios intracelulares.
- ***La IL-4 y la IL-13 estimulan el peristaltismo en el tubo digestivo, y la IL-13 aumenta la secreción de moco en las células epiteliales de la vía respiratoria y de las intestinales.*** Ambas acciones contribuyen a eliminar los microbios de las superficies epiteliales.
- ***La IL-4 y la IL-13 estimulan el reclutamiento de leucocitos,*** sobre todo de eosinófilos, al promover la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y la secreción de quimiocinas que se unen a los receptores para quimiocinas expresados en los eosinófilos.

#### Interleucina 13

La IL-13 tiene una estructura y función similares a la IL-4 y también desempeña una función clave en la defensa contra los helmintos (v. capítulo 16) y en las enfermedades alérgicas (v. capítulo 20). La IL-13 es un miembro de la familia de citocinas de cuatro hélices α del tipo I, con una homología de secuencia limitada pero una similitud estructural significativa a la IL-4. La IL-13 la produce sobre todo el subgrupo $T_H2$, pero los basófilos, los eosinófilos y los linfocitos NKT también pueden producirla. El receptor funcional para la IL-13 es un heterodímero de la cadena IL-4Rα y de la cadena IL-13Rα1. Este complejo puede unirse a la IL-4 y la IL-13 con elevada afinidad y también envía señales a través de la vía de JAK1, JAK3 y STAT6. El receptor se expresa en una amplia variedad de células, incluidos los linfocitos B, los fagocitos mononucleares, las células dendríticas, los eosinófilos, los basófilos, los fibroblastos, las células endoteliales y las células epiteliales bronquiales. Los linfocitos T no expresan el receptor para la IL-13.

***La IL-13 actúa junto con la IL-4 en la defensa contra los helmintos y en la inflamación alérgica.*** Algunas de las acciones de la IL-13 se solapan con las de la IL-4, y otras son diferentes. La IL-13 actúa con la IL-4 para inducir la activación alternativa del macrófago, que contribuye a la reparación tisular y a la fibrosis. La IL-13 estimula la producción de moco por las células epiteliales de la vía respiratoria, un importante componente de reacciones alérgicas tales como el asma. Como se mencionó antes, la IL-13 y la IL-4 pueden activar a los linfocitos B para que cambien a la IgE y algunos isotipos de IgG y reclutan leucocitos. Al contrario que la IL-4, la IL-13 no participa en la diferenciación $T_H2$.

#### Interleucina 5

***La IL-5 es un activador de los eosinófilos y sirve de nexo principal entre la activación del linfocito T y la inflamación eosinófila.*** Es un homodímero de un polipéptido que contiene un dominio de cuatro hélices α y es un miembro de la familia de citocinas del tipo I. La producen los linfocitos $T_H2$ y los mastocitos activados. El receptor para la IL-5 es un heterodímero compuesto de una cadena α única y de una cadena β común (βc), que es también parte de los receptores para la IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) (v. fig. 7-23). La principal vía de transmisión de señales inducida por la IL-5 afecta a JAK2 y STAT3.

***Las principales acciones de la IL-5 son activar a los eosinófilos maduros y estimular el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos.*** Los eosinófilos activados son capaces de matar a los helmintos. Los eosinófilos expresan receptores para el Fc específicos para la IgE y algunos anticuerpos IgG y son por tanto capaces de unirse a los microbios, como los helmintos, que están opsonizados por estos anticuerpos. La IL-5 también estimula la producción de anticuerpos IgA.



### Funciones de los linfocitos $T_H2$ en la defensa del anfitrión

Los linfocitos $T_H2$ funcionan en la defensa contra las infecciones por helmintos a través de varios mecanismos (v. fig. 10-9).

- ***Reacciones mediadas por la IgE y el eosinófilo.*** La IL-4 y la IL-13, secretadas por los linfocitos $T_H2$ o por los linfocitos $T_{FH}$ que producen estas citocinas, estimulan la producción de anticuerpos IgE específicos frente a los helmintos, que los opsonizan y promueven su unión a los eosinófilos. La IL-5 activa a los eosinófilos, y estas células liberan el contenido de sus gránulos, incluidas la proteína principal básica y la proteína principal catiónica, que son capaces de destruir incluso las cubiertas resistentes de los helmintos (v. capítulos 16 y 20).
- ***Activación de los mastocitos.*** Los mastocitos expresan receptores para el Fcε de afinidad alta que son responsables de que se cubran de IgE, y pueden activarse por antígenos que se unen a ella, lo que provoca su desgranulación. El contenido de los gránulos de los mastocitos incluye aminas vasoactivas, y los mastocitos secretan citocinas como el TNF y quimiocinas, y mediadores lipídicos, todo lo cual induce la inflamación local que ayuda a destruir a los parásitos. Los mediadores del mastocito también son responsables de las anomalías vasculares y de la inflamación en las reacciones alérgicas (v. capítulo 20).
- ***Defensa del anfitrión en las barreras mucosas.*** Las citocinas producidas por los linfocitos $T_H2$ participan en el bloqueo de la entrada y la promoción de la expulsión de los microbios de los órganos mucosos, mediante el aumento de la producción de moco y del peristaltismo intestinal. De este modo, los linfocitos $T_H2$ desempeñan una función

importante en la defensa del anfitrión en las barreras con el ambiente externo, lo que se llama a veces **inmunidad de barrera.**

- ***Activación alternativa del macrófago.*** La IL-4 y la IL-13 activan a los macrófagos para que expresen enzimas que promuevan la síntesis de colágeno y la fibrosis. La respuesta del macrófago a las citocinas $T_H2$ se ha denominado **activación alternativa del macrófago** (fig. 10-10) para distinguirla de la activación inducida por el IFN-γ, que se caracterizó en primer lugar (y de ahí la designación de *clásica*) y que da lugar a potentes funciones microbicidas e inflamación (v. fig. 10-7). Los macrófagos activados de la forma alternativa pueden iniciar la reparación tras diversos tipos de lesión tisular. Estos macrófagos, así como los propios linfocitos $T_H2$, inducen la cicatrización y fibrosis secretando factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los fibroblastos (factor de crecimiento derivado de la plaqueta), la síntesis de colágeno (IL-13, factor de crecimiento transformador β [TGF-β]) y la formación de nuevos vasos o angiogenia (factor de crecimiento del fibroblasto). Las citocinas $T_H2$ también suprimen la activación clásica del macrófago e interfieren en las respuestas inmunitarias protectoras mediadas por los linfocitos $T_H1$ frente a las infecciones intracelulares (v. capítulo 16). La supresión de la activación clásica del macrófago se produce, en parte, porque la IL-4 estimula la producción de citocinas como la IL-10 y el TGF-β por los macrófagos activados de forma alternativa que inhiben el desarrollo y función $T_H1$.

## EL SUBGRUPO $T_H17$

***El subgrupo $T_H17$ participa sobre todo reclutando leucocitos e induciendo la inflamación.*** Estas reacciones son cruciales para destruir las bacterias extracelulares y los hongos, y también contribuyen de forma significativa a las enfermedades inflamatorias.

### Desarrollo de los linfocitos $T_H17$

***El desarrollo de los linfocitos $T_H17$ lo estimulan citocinas proinflamatorias producidas en respuesta a bacterias y hongos*** (fig. 10-11). Varias bacterias y hongos actúan sobre las células dendríticas y estimulan la producción de citocinas como la IL-6, la IL-1 y la IL-23, todas las cuales promueven la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en el subgrupo $T_H17$. La unión del receptor de tipo lectina dectina 1 situado en las células dendríticas a los glucanos micóticos es una señal para la producción de estas citocinas. La combinación de citocinas que dirige el desarrollo del linfocito $T_H17$ puede producirse no solo en respuesta a microbios particulares, como los hongos, sino también cuando las células infectadas por varias

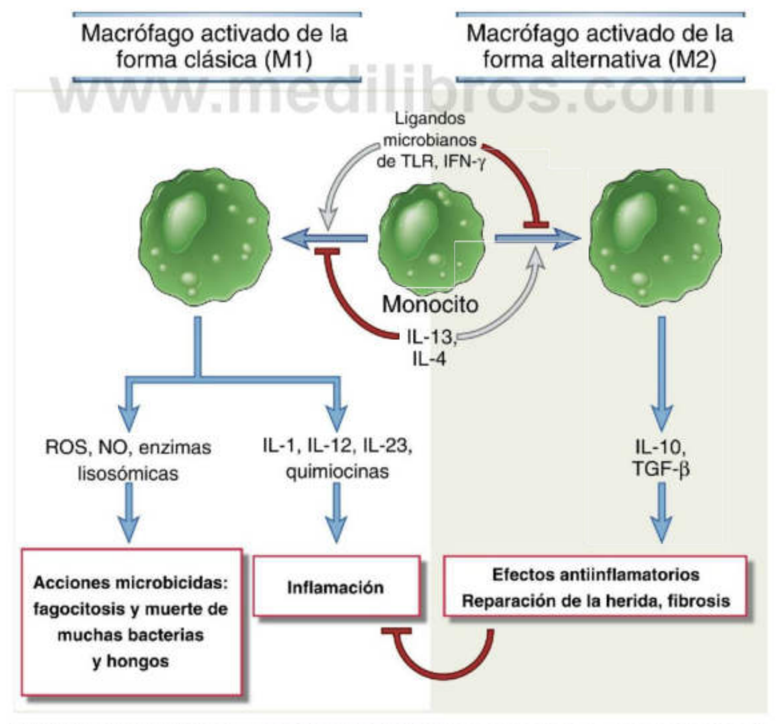




**FIGURA 10-10 Activaciones clásica y alternativa del macrófago.** Se muestran los subgrupos de macrófagos activados. Diferentes estímulos activan a los monocitos-macrófagos para que evolucionen a poblaciones con funciones distintas. A los macrófagos activados de la forma clásica les inducen los productos microbianos y las citocinas, en particular el IFN-γ, y son microbicidas y participan en una inflamación potencialmente lesiva. A los macrófagos activados de la forma alternativa les inducen la IL-4 y la IL-13 producidas por los linfocitos $T_H2$ y otros leucocitos, y actúan controlando la inflamación; también pueden promover la reparación tisular y la fibrosis.

bacterias y hongos sufren apoptosis y son ingeridas por las células dendríticas. Mientras que la IL-6 y la IL-1 estimulan los primeros pasos de la diferenciación $T_H17$, la IL-23 puede ser más importante para la proliferación y el mantenimiento de los linfocitos $T_H17$ diferenciados. Un aspecto sorprendente de la diferenciación $T_H17$ es que el TGF-β, que producen muchos tipos de células y es una citocina antiinflamatoria (v. capítulo 15), promueve el desarrollo de linfocitos $T_H17$ proinflamatorios cuando están presentes otros mediadores de la inflamación, como la IL-6 o la IL-1. La diferenciación $T_H17$ la inhiben el IFN-γ y la IL-4; por lo tanto, las respuestas $T_H1$ y $T_H2$ fuertes tienden a suprimir el desarrollo $T_H17$.

***El desarrollo de los linfocitos $T_H17$ depende de los factores de transcripción RORγt y STAT3*** (v. fig. 10-11). El TGF-β y las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6 y la IL-1, actúan de forma cooperativa para inducir la producción de RORγt, un factor de transcripción que es miembro de la familia de receptores para el ácido retinoico. RORγt es una proteína restringida al linfocito T codificada por el gen *RORC*, motivo por el que a veces se llama a la proteína RORc. Las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6, activan el factor de transcripción STAT3, que funciona con RORγt para dirigir la respuesta $T_H17$.

Los linfocitos $T_H17$ parecen abundar en los tejidos mucosos, en particular del tubo digestivo, lo que hace pensar que el ambiente tisular influye en la generación de este subgrupo, quizás al proporcionar concentraciones locales altas de TGF-β y citocinas inflamatorias innatas. Esta observación también indica que los linfocitos $T_H17$ pueden ser especialmente importantes para combatir las infecciones intestinales y en el desarrollo de la inflamación intestinal. El desarrollo de los linfocitos $T_H17$ en el tubo digestivo depende de la población microbiana local; algunas bacterias comensales de especies *Clostridium* son inductores particularmente potentes de los linfocitos $T_H17$.

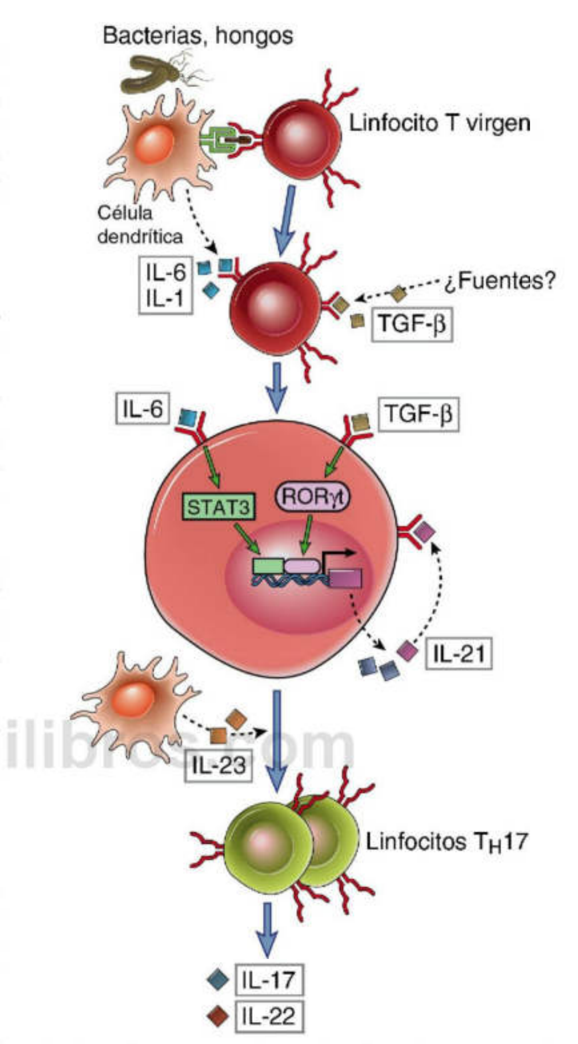



**FIGURA 10-11 Desarrollo de los linfocitos $T_H17$.** La IL-1 y la IL-6 producidas por las APC y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) producido por varias células activan los factores de transcripción RORγt y STAT3, que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD4+ vírgenes en el subgrupo $T_H17$. La IL-23, que también producen las APC, especialmente en respuesta a los hongos, estabiliza los linfocitos $T_H17$. El TGF-β puede promover las respuestas $T_H17$ indirectamente suprimiendo los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$, que inhiben la diferenciación $T_H17$ *(no mostrado)*. La IL-21 producida por los linfocitos $T_H17$ amplifica esta respuesta.

## Funciones de los linfocitos $T_H17$

***Los linfocitos $T_H17$ combaten a los microbios reclutando leucocitos, sobre todo neutrófilos, en las zonas de infección*** (fig. 10-12). Debido a que los neutrófilos son un mecanismo importante de defensa contra las bacterias extracelulares y los hongos, los linfocitos $T_H17$ desempeñan una función especialmente importante en la defensa contra estas infecciones. La mayoría de las acciones inflamatorias de estas células están mediadas por la IL-17, pero también pueden contribuir otras citocinas producidas por este subgrupo.

### *Interleucina 17*

La IL-17 es una citocina inusual porque su receptor no es homólogo a ninguna otra pareja citocina-receptor conocida. La familia de la IL-17 comprende seis proteínas con relación estructural, de las cuales la IL-17A y la IL-17F son las más parecidas, y las funciones inmunitarias de esta familia de citocinas parecen mediadas sobre todo por la IL-17A. La IL-17A y la IL-17F las producen los linfocitos $T_H17$, mientras que los otros miembros de la familia los producen tipos celulares diversos. Los receptores para la IL-17 son multiméricos y se expresan en una amplia variedad de células. Su estructura y mecanismos de transmisión de señales no están bien definidos.

La IL-17 es un nexo importante entre la inmunidad adaptativa mediada por el linfocito T y la respuesta inflamatoria aguda, que se expuso en el capítulo 4 como una de las principales reacciones de la inmunidad innata. El término *inflamación inmunitaria* se usa a veces para indicar la fuerte reacción inflamatoria aguda que puede acompañar a las respuestas del linfocito T; en muchos casos, estas reacciones son más floridas que las vistas en la inmunidad innata sola. La IL-17 tiene varias funciones importantes en la defensa del anfitrión.

- ***La IL-17 induce una inflamación rica en neutrófilos.*** Estimula la producción de quimiocinas y de otras citocinas (como el TNF) que reclutan neutrófilos y, en menor grado, monocitos en el lugar de activación del linfocito T. También potencia la generación de neutrófilos al aumentar la producción de G-CSF y la expresión de sus receptores. Los neutrófilos reclutados ingieren y destruyen las bacterias y los hongos.

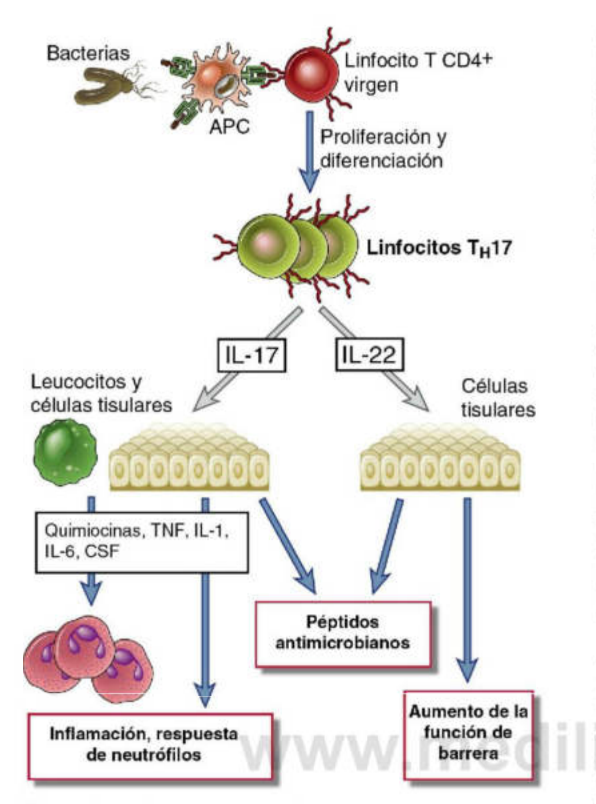



**FIGURA 10-12 Funciones de los linfocitos $T_H17$.** Las citocinas producidas por los linfocitos $T_H17$ estimulan la producción local de quimiocinas que reclutan neutrófilos y otros leucocitos, aumentan la producción de péptidos antimicrobianos (defensinas) y promueven las funciones de barrera epitelial.

- ***La IL-17 estimula la producción de sustancias antimicrobianas,*** incluidas las defensinas, por numerosos tipos de células (v. capítulos 4 y 13).

### Otras citocinas $T_H17$

La IL-22 es un miembro de la familia de citocinas del tipo II. La producen los linfocitos T activados, en particular los linfocitos $T_H17$, y algunos linfocitos NK y el grupo 3 de células linfocíticas innatas. La IL-22 se produce en los tejidos epiteliales, especialmente de la piel y el tubo digestivo, y sirve para mantener la integridad epitelial, sobre todo al promover la función de barrera de los epitelios, estimular las reacciones reparativas e inducir la producción de péptidos antimicrobianos. La IL-22 también contribuye a la inflamación, en parte por la estimulación de la producción epitelial de quimiocinas, y puede por lo tanto participar en la lesión tisular en las enfermedades inflamatorias.

La IL-21 la producen los linfocitos T CD4⁺ activados, incluidos los linfocitos $T_H17$ y los linfocitos T cooperadores foliculares. Tiene una amplia variedad de efectos sobre los linfocitos B y T y los linfocitos NK. El receptor para la IL-21 pertenece a la familia de receptores para citocinas del tipo I y consiste en una cadena que se une al ligando y la subunidad $\gamma_c$, y activa a la vía de transmisión de señales JAK-STAT en la que STAT3 es especialmente prominente. Una función importante de la IL-21 tiene lugar en las respuestas de anticuerpo, especialmente las reacciones que se producen en los centros germinales (v. capítulo 12). La IL-21 es necesaria para la generación de linfocitos T cooperadores foliculares y estimula a los linfocitos B en los centros germinales. También se ha demostrado que la IL-21 promueve la diferenciación de los linfocitos $T_H17$, especialmente en los seres humanos, lo que proporciona una vía autocrina para amplificar las respuestas $T_H17$. Algunas otras acciones comunicadas de la IL-21 son el aumento de la proliferación, diferenciación y función efectora de los linfocitos T CD8⁺ y de los linfocitos NK.



### Funciones de los linfocitos $T_H17$ en la defensa del anfitrión

***La principal función efectora de los linfocitos $T_H17$ es destruir las bacterias extracelulares y los hongos, sobre todo mediante la inducción de la inflamación neutrofílica*** (v. fig. 10-12). Los neutrófilos reclutados ingieren y matan a los microbios extracelulares. La importancia de esta función de los linfocitos $T_H17$ se ilustra en la enfermedad hereditaria llamada **síndrome de Job** (o síndrome de hipergammaglobulinemia IgE), que se debe a mutaciones en STAT3 y se caracteriza por una mayor proclividad a las infecciones micóticas y bacterianas cutáneas. Los pacientes se presentan con múltiples abscesos bacterianos y micóticos en la piel, que recuerdan al relato bíblico de los castigos impuestos a Job. Las respuestas $T_H17$ defectuosas se asocian también a la candidiasis mucocutánea crónica.

***Los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ cooperan en la eliminación mediada por el fagocito de los microbios en la inmunidad celular.*** Antes del descubrimiento del subgrupo $T_H17$ se creía que la inmunidad celular pertenecía a los linfocitos $T_H1$, una idea alentada por análisis experimentales clásicos de esta reacción en el bazo. Ahora sabemos que, en muchas infecciones tisulares, los linfocitos $T_H17$ son probablemente los linfocitos T efectores más importantes para reclutar fagocitos (neutrófilos y monocitos) en el lugar de la infección. Este proceso de reclutamiento celular está dirigido por quimiocinas producidas por los linfocitos T y por otras células en el tejido que responde a las citocinas del linfocito T y a los propios microbios. Una vez que los fagocitos llegan al lugar de infección, pueden activarse gracias a los linfocitos $T_H1$ para que ingieran y destruyan a los microbios.

***Los linfocitos $T_H17$ contribuyen a la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias.*** Las respuestas $T_H17$ se han asociado a la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Se están realizando ensayos clínicos con sustancias que bloquean el desarrollo o las funciones de los linfocitos $T_H17$ en varias de estas enfermedades, y han mostrado una eficacia impresionante en la psoriasis. Estos antagonistas no son eficaces en la enfermedad inflamatoria intestinal y quizás tampoco en la artritis reumatoide, de modo que la función de los linfocitos $T_H17$ en estas enfermedades es incierta. Puede haber linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ en las lesiones en varias enfermedades inflamatorias, y su contribución relativa al desarrollo y la propagación de los trastornos es objeto de investigación activa.



## FUNCIONES DE OTROS SUBGRUPOS DE LINFOCITOS T

Además de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, hay poblaciones menores de linfocitos T que tienen características distintivas y probablemente realizan funciones especializadas en la defensa del anfitrión. Los subgrupos mejor definidos son los linfocitos T γδ y los linfocitos NKT. Ambos subgrupos tienen características comunes que les distinguen de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺.

- Los linfocitos T $\gamma\delta$ y los linfocitos NKT reconocen una amplia variedad de antígenos, muchos de los cuales no son péptidos, y que no se muestran en las moléculas del MHC de las clases I y II en las APC.
- Los receptores para el antígeno de muchos linfocitos T $\gamma\delta$ y de los linfocitos NKT tienen una diversidad limitada, lo que lleva a pensar que los dos tipos de células pueden haber evolucionado para reconocer un pequeño grupo de antígenos microbianos. Debido a esta característica, de estos linfocitos T se dice a menudo que están en el cruce entre las inmunidades innata y adaptativa.
- Los dos tipos de células abundan en los tejidos epiteliales, como el tubo digestivo.

Debido a estas propiedades inusuales, se ha propuesto que los linfocitos T $\gamma\delta$ y los linfocitos NKT realizan funciones especiales en la defensa del anfitrión, similares a las funciones de las células linfocíticas innatas (v. capítulo 4). Sus funciones comunes pueden ser las siguientes:

- La defensa temprana contra los microbios encontrados en los epitelios, antes de que se hayan desarrollado las respuestas inmunitarias adaptativas.
- La vigilancia contra las células estresadas, como las células que han sufrido una lesión en el ADN o están infectadas, y la eliminación de estas células.
- La producción de citocinas que influyen en respuestas inmunitarias adaptativas posteriores.

## Linfocitos T $\gamma\delta$

El receptor para el antígeno de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ restringidos por el MHC es un heterodímero compuesto de las cadenas $\alpha$ y $\beta$ (v. capítulo 7). Hay un segundo tipo de receptores distribuidos de forma clonal compuestos de heterodímeros de cadenas $\gamma$ y $\delta$, que son homólogas a las cadenas $\alpha$ y $\beta$ de los TCR encontrados en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Los linfocitos T que expresan el TCR $\gamma\delta$ representan una línea diferente a la de los más numerosos linfocitos T que expresan $\alpha\beta$. Los porcentajes de linfocitos T $\gamma\delta$ varían ampliamente en diferentes tejidos y especies, pero en general menos del 5% de todos los linfocitos T expresan esta forma de TCR. El heterodímero $\gamma\delta$ se asocia a las proteínas CD3 y $\zeta$ de la misma forma en que lo hacen los heterodímeros TCR $\alpha\beta$, y también se observan en los linfocitos T $\gamma\delta$ los acontecimientos transmisores de señales típicos inducidos por el TCR de los linfocitos T que expresan $\alpha\beta$. Aunque la potencial diversidad teórica del TCR $\gamma\delta$ es incluso mayor que la diversidad del TCR $\alpha\beta$, en realidad, solo un número limitado de regiones V $\gamma$ y $\delta$ se expresan en algunos subgrupos de estas células, y hay escasa o ninguna diversidad de la unión.

***Diferentes poblaciones de linfocitos T $\gamma\delta$ pueden desarrollarse en diferentes momentos durante la ontogenia, contienen diferentes regiones V en sus receptores para el antígeno, residen en diferentes tejidos y tienen una capacidad limitada de recircular entre estos tejidos.*** En los ratones se desarrollan muchos linfocitos T $\gamma\delta$ de la piel en la vida neonatal y expresan un TCR particular con prácticamente ninguna variación en la región V, mientras que muchos linfocitos T $\gamma\delta$ de la vagina, el útero y la lengua aparecen más tarde y expresan otro TCR con una región V diferente. La diversidad limitada de los TCR $\gamma\delta$ en muchos tejidos indica que los ligandos de estos receptores pueden ser invariables y que se han conservado entre tipos de células o microbios que se encuentran con frecuencia en estos tejidos. Una característica desconcertante de los linfocitos T $\gamma\delta$ es su abundancia en los tejidos epiteliales de ciertas especies. Por ejemplo, más del 50% de los linfocitos de la mucosa del intestino delgado de los ratones y los pollos, llamados linfocitos intraepiteliales, son linfocitos T $\gamma\delta$. En la piel del ratón, muchos linfocitos T intraepidérmicos expresan el receptor $\gamma\delta$. Poblaciones celulares equivalentes no son tan abundantes en los seres humanos; solo en torno al 10% de los linfocitos T intraepiteliales intestinales humanos expresan el TCR $\gamma\delta$. Los linfocitos T $\gamma\delta$ de los órganos linfáticos expresan TCR más diversos que los linfocitos $\gamma\delta$ epiteliales.

Los linfocitos $\gamma\delta$ no reconocen antígenos peptídicos asociados al MHC ni están restringidos por el MHC. Algunos clones de linfocitos T $\gamma\delta$ reconocen moléculas fosforiladas pequeñas, alquilaminas o lípidos que se encuentran con frecuencia en las micobacterias y en otros microbios y que pueden presentarse en moléculas no clásicas similares a la clase I del MHC. Otros linfocitos T $\gamma\delta$ reconocen antígenos proteínicos o no proteínicos que no precisan un procesamiento ni ningún tipo particular de APC para su presentación. Muchos linfocitos T $\gamma\delta$ son activados por proteínas del choque tóxico microbianas. Una hipótesis de trabajo sobre la especificidad de los linfocitos T $\gamma\delta$ es que pueden reconocer antígenos que se encuentran con frecuencia en los límites epiteliales entre el anfitrión y el ambiente externo.

***A los linfocitos T $\gamma\delta$ se les han atribuido varias actividades biológicas, como la secreción de citocinas y la muerte de las células infectadas,*** pero la función de estas células sigue conociéndose poco. Se ha propuesto que este subgrupo de linfocitos T puede iniciar respuestas inmunitarias frente a microbios en los epitelios, antes del reclutamiento y activación de linfocitos T $\alpha\beta$ específicos frente al antígeno. Sin embargo, los ratones que carecen de linfocitos T $\gamma\delta$, creados mediante ruptura dirigida del gen del TCR $\gamma$ o $\delta$, tienen poca o ninguna inmunodeficiencia y solo un incremento moderado de la proclividad a las infecciones por algunas bacterias intracelulares. En la enfermedad cutánea inflamatoria psoriasis, la IL-17 desempeña una función patogénica importante, y en un modelo murino, las primeras células productoras de IL-17 en las lesiones parecen ser los linfocitos T $\gamma\delta$, lo que es intrigante. No se sabe si este es el caso de las otras enfermedades inflamatorias, ni qué están reconociendo los linfocitos T $\gamma\delta$ ni cuánto contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

## Linfocitos NKT

Una pequeña población de linfocitos T también expresa marcadores que se encuentran en los linfocitos NK, como el CD56; se llaman linfocitos NKT. Las cadenas $\alpha$ del TCR expresadas por un subgrupo de linfocitos NKT tienen una diversidad limitada y, en los seres humanos, estas células se caracterizan por una región V codificada por un segmento génico $V\alpha24$-$J\alpha18$ reordenado, con poca o ninguna diversidad de la unión, asociada a una de tres cadenas $\beta$. Debido a esta limitada diversidad, estas células también se llaman linfocitos NKT invariantes (iNKT). Existen otros linfocitos NKT que tienen receptores bastante diversos frente al antígeno. Todos los TCR de los linfocitos NKT reconocen lípidos unidos a moléculas similares a la clase I del MHC llamadas moléculas CD1. Los linfocitos NKT y otros linfocitos T específicos frente a antígenos lipídicos son capaces de producir rápidamente citocinas como la IL-4 y el IFN-$\gamma$, después de activarse, y pueden ayudar a los

linfocitos B de la zona marginal a producir anticuerpos contra los antígenos lipídicos. Los linfocitos NKT pueden mediar respuestas inmunitarias innatas protectoras frente a algunos microorganismos patógenos, como las micobacterias (que tienen paredes celulares ricas en lípidos), y los linfocitos NKT invariantes pueden incluso regular respuestas inmunitarias adaptativas, principalmente secretando citocinas. Sin embargo, las funciones de estas células en la inmunidad protectora o en la enfermedad de los seres humanos no están claras.

Tras haber concluido nuestra exposición de las funciones de los linfocitos T efectores $CD4^+$ y algunas poblaciones de linfocitos T menos frecuentes, en el capítulo 11 consideraremos los linfocitos efectores de la línea $CD8^+$, cuyas principales funciones se enmarcan en la defensa contra las infecciones víricas.

## RESUMEN

- La inmunidad celular es la respuesta inmunitaria adaptativa estimulada por los microbios que están dentro de las células del anfitrión. Está mediada por linfocitos T y puede transferirse desde sujetos inmunizados a sujetos vírgenes mediante linfocitos T y no por anticuerpos.
- Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores pueden diferenciarse en linfocitos $T_H1$ efectores especializados, que secretan IFN-γ, que median la defensa contra microbios intracelulares, o en linfocitos $T_H2$ que secretan IL-4 e IL-5, que favorecen las reacciones inmunitarias mediadas por la IgE y los eosinófilos/mastocitos contra los helmintos, o en linfocitos $T_H17$, que promueven la inflamación y median la defensa contra los hongos y las bacterias extracelulares.
- La diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ vírgenes en subgrupos de linfocitos efectores la inducen las citocinas producidas por las APC, los propios linfocitos T y otras células. El programa de diferenciación está dirigido por factores de transcripción que promueven la expresión de genes de citocinas en los linfocitos T y cambios epigénicos en los *loci* de los genes de citocinas, que pueden asociarse a un compromiso estable con un subgrupo particular. Cada subgrupo produce citocinas que incrementan su propio desarrollo e inhiben el de otros subgrupos, lo que lleva a aumentar la polarización de la respuesta.
- Los linfocitos $T_H1$ $CD4^+$ reconocen antígenos de los microbios que han sido ingeridos por los fagocitos y activan a los fagocitos para matarlos. La activación de los macrófagos por los linfocitos $T_H1$ está mediada por el IFN-γ y las interacciones CD40L-CD40. Los macrófagos activados matan a los microbios fagocitados ingeridos en los fagolisosomas por las acciones de las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y de enzimas (llamada activación clásica del macrófago). Los macrófagos activados también estimulan la inflamación y pueden dañar los tejidos.
- Los linfocitos $T_H2$ $CD4^+$ reconocen antígenos producidos por los helmintos y otros microbios así como antígenos ambientales asociados a las alergias. La IL-4, secretada por los linfocitos $T_H2$ activados o los linfocitos $T_{FH}$, promueve el cambio de isotipo en el linfocito B y la producción de IgE, que puede cubrir a los helmintos y mediar la desgranulación del mastocito y la inflamación. La IL-5 secretada por los linfocitos $T_H2$ activados activa a su vez a los eosinófilos para que liberen el contenido de los gránulos que destruye a los helmintos, pero puede también dañar a los tejidos del anfitrión. La IL-4 y la IL-13 proporcionan juntas protección en las barreras epiteliales e inducen una forma alternativa de activar al macrófago que genera macrófagos que controlan la inflamación y median la reparación tisular y la fibrosis.
- Los linfocitos $T_H17$ $CD4^+$ estimulan las respuestas inflamatorias ricas en neutrófilos que erradican las bacterias y los hongos extracelulares. Los linfocitos $T_H17$ también pueden ser importantes en la lesión tisular en las enfermedades autoinmunes.
- Los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ contribuyen a la inmunidad celular, y cada subgrupo sirve a diferentes funciones en la erradicación de las infecciones mediada por los fagocitos.
- Los linfocitos γδ y los linfocitos NKT son linfocitos T que expresan receptores con una diversidad limitada y reconocen varios antígenos sin la necesidad de la presentación asociada al MHC. Estas células producen citocinas y probablemente contribuyan a la defensa del anfitrión y a las enfermedades inflamatorias.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Diferenciación y funciones de los subgrupos de linfocitos T $CD4^+$ efectores: $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$


Annunziato F, Romagnani S: Heterogeneity of human effector $CD4^+$ T cells, *Arthritis Research and Therapy* 11:257-264, 2009.

Baumjohann D, Ansel KM: Micro-RNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity, *Nature Reviews Immunology* 13:666-678, 2013.

Dong C: $T_H17$ cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming, *Nature Reviews Immunology* 8:337-348, 2008.

Kanno Y, Golnaz V, Hirahara K, Singleton K, O'Shea JJ: Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity, *Annual Review of Immunology* 30:707-731, 2012.

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK: IL-17 and $T_H17$ cells, *Annual Review of Immunology* 27:485-517, 2009.

Littman DR, Rudensky AY: TH17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation, *Cell* 140:845-858, 2010.

Locksley RM: Nine lives: plasticity among helper T cell subsets, *Journal of Experimental Medicine* 206:1643-1646, 2009.

McGeachy MJ, Cua DJ: Th17 cell differentiation: the long and winding road, *Immunity* 28:445-453, 2008.

Murphy KM, Stockinger B: Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances, *Nature Immunology* 11:674-680, 2010.

Paul WE, Zhu J: How are $T_H2$ responses initiated and amplified? *Nature Reviews Immunology* 10:225-235, 2010.

Pulendran B, Artis D: New paradigms in type 2 immunity, *Science* 337:431-435, 2012.

Steinman L: A brief history of $T_H17$, the first major revision in the $T_H1$/$T_H2$ hypothesis of T cell–mediated tissue damage, *Nature Medicine* 13:139-145, 2007.

Zhu J, Yamane H, Paul WE: Differentiation of effector CD4 T cell populations, *Annual Review of Immunology* 28:445-489, 2010.


### Activación de los macrófagos


Billiau A, Matthys P: Interferon-γ: a historical perspective, *Cytokine and Growth Factor Reviews* 20:97-113, 2009.

Gordon S, Martinez FO: Alternative activation of macrophages: mechanisms and functions, *Immunity* 32:593-604, 2010.

Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas, *Journal of Clinical Investigation* 122:787-795, 2012.

Van Dyken SJ, Locksley RM: Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease, *Annual Review of Immunology* 31:317-343, 2013.

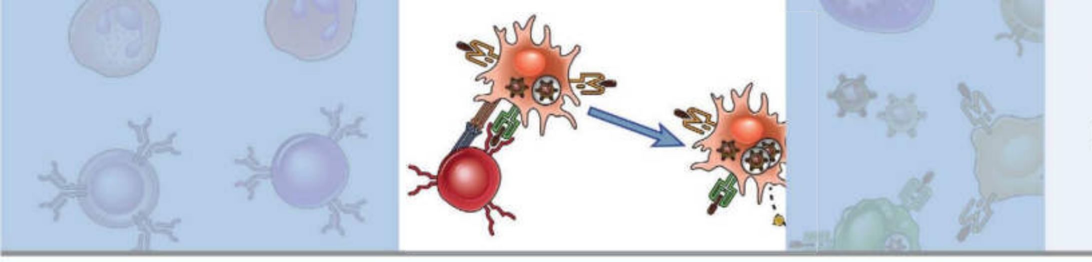
## Otras poblaciones de linfocitos T

Bendelac A, Savage PB, Teyton L: The biology of NKT cells, *Annual Review of Immunology* 25:297-336, 2007.

Chien Y-H, Meyer C, Bonneville M: γδ T cells: first line of defense and beyond, *Annual Review of Immunology* 32:121-155, 2014.

Godfrey DI, Stankovic S, Baxter AG: Raising the NKT cell family, *Nature Immunology* 11:197-206, 2010.

Vantourout D, Hayday A: Six-of-the-best: unique contributions of γδ T cells to immunology, *Nature Reviews Immunology* 13:88-100, 2013.



CAPÍTULO

# 11

# Diferenciación y funciones de los linfocitos T efectores CD8+





Los virus han evolucionado para utilizar varias moléculas de la superficie celular con el fin de acceder a las células del anfitrión y utilizar su maquinaria génica y sintética de proteínas y así replicarse y diseminarse de una célula a otra. Los virus pueden infectar y sobrevivir en una amplia variedad de células. Los virus no pueden destruirse si las células infectadas carecen de mecanismos microbicidas intrínsecos o si los virus están en el citosol donde son inaccesibles para estos mecanismos. En estas situaciones, la única forma de erradicar la infección establecida es matar a las células infectadas, sacar al virus de su hogar e incapacitarle para sobrevivir y replicarse. Esta función de matar a las células con virus en su citosol está mediada por los **linfocitos T citotóxicos CD8+** (**CTL,** del inglés *cytotoxic T lymphocyte*), los linfocitos efectores de la línea CD8+ (v. fig. 10-1, *B*). Las citocinas producidas por los linfocitos T CD8+ efectores también contribuyen a la eliminación de varios microbios intracelulares. Además de su papel en la defensa contra los microbios, la segunda función importante de los CTL CD8+ es erradicar muchos tumores. Estas células también desempeñan funciones cruciales en el rechazo agudo de aloinjertos.

En el capítulo 6 expusimos la naturaleza de los complejos péptido-MHC que reconocen los linfocitos T CD8+. Hablamos de los primeros pasos de la activación de los linfocitos T en el capítulo 9. Se mencionaron algunas de las características de la activación de los linfocitos CD8+, incluida su expansión clonal notable tras su activación por el antígeno y otras señales. La diferenciación de los linfocitos CD8+ vírgenes, que carecen de capacidad lítica, en CTL funcionales tiene varias características especiales que se considerarán por separado. En este capítulo describiremos cómo se producen CTL con capacidad funcional y cómo matan a otras células, y después expondremos las funciones de los CTL en la defensa del anfitrión.

## DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD8+ EN LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

La activación de los linfocitos T CD8+ vírgenes requiere el reconocimiento del antígeno y segundas señales, y procede en pasos igual que otras respuestas de los linfocitos T (fig. 11-1). Sin embargo, la activación de los linfocitos T CD8+ vírgenes depende de una vía específica de presentación del antígeno en un subgrupo especializado de células dendríticas y puede precisar también la ayuda del linfocito T CD4+.

***La diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL efectores implica la adquisición de la maquinaria necesaria para matar a las células diana.*** La célula infectada o tumoral que muere por la acción del CTL suele llamarse célula diana. Los linfocitos CD8+ vírgenes reconocen antígenos, pero necesitan proliferar y diferenciarse para generar un grupo suficientemente grande de CTL que destruya la fuente del antígeno. Dentro del citoplasma de los CTL diferenciados hay numerosos lisosomas modificados (llamados gránulos) que contienen proteínas, incluidas la perforina y las granzimas, cuya función es matar a otras células (que se describirán después). Además, los CTL diferenciados son capaces de secretar citocinas, sobre todo IFN-γ, que activan a los fagocitos.

En los acontecimientos moleculares que tienen lugar en la diferenciación de los CTL participa la transcripción de genes que codifican estas moléculas efectoras. Dos factores de transcripción que son necesarios para este programa de expresión de genes nuevos son T-bet (que expusimos en relación con la diferenciación $T_{H}1$ en el capítulo 10) y la eomesodermina, que tiene una estructura similar a la de T-bet. T-bet y la eomesodermina contribuyen al elevado grado de expresión de la perforina, las granzimas y algunas citocinas, especialmente el interferón γ.

### Naturaleza del antígeno y células presentadoras de antígenos para la activación de los linfocitos T CD8+

***La activación de los linfocitos T CD8+ vírgenes, como la de todos los linfocitos T vírgenes, empieza mejor si los antígenos***

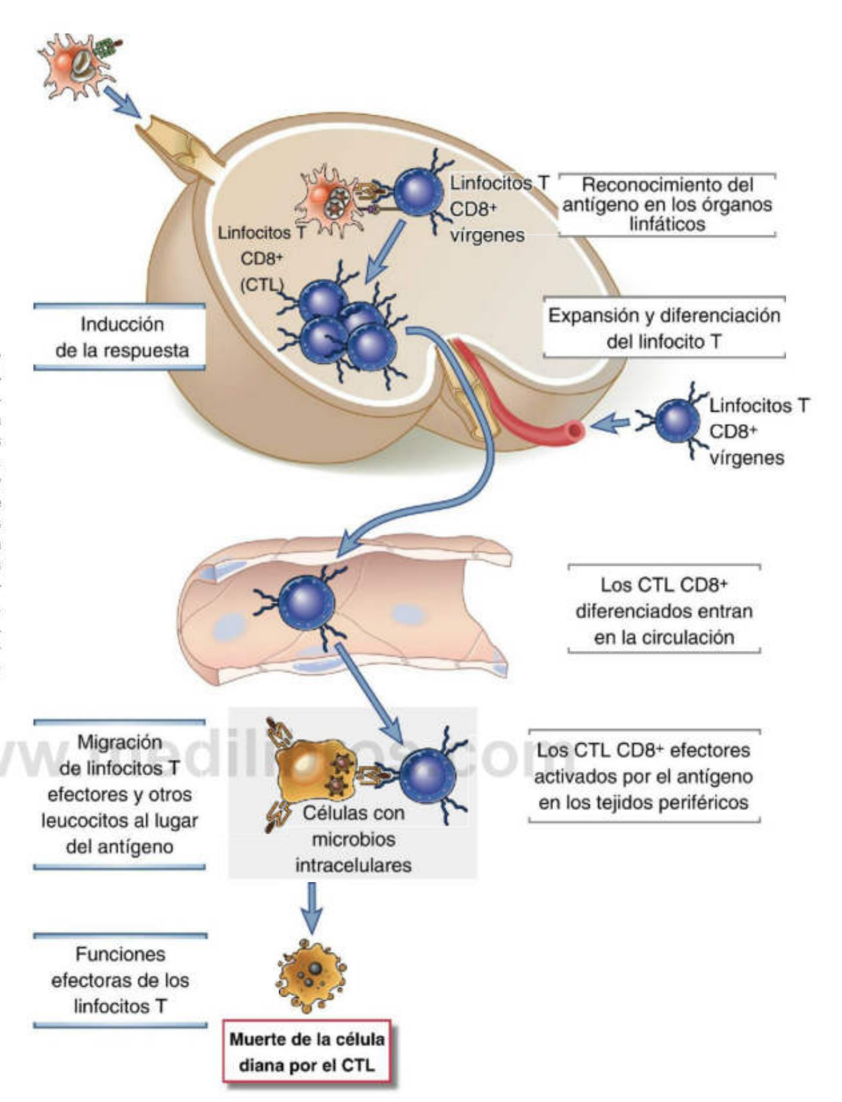



**FIGURA 11-1 Fases de inducción y efectora de las respuestas del linfocito T CD8⁺.** Inducción de la respuesta: los linfocitos T CD8⁺ reconocen péptidos que derivan de antígenos proteínicos y presentan las células dendríticas en los órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos T son estimulados para proliferar y diferenciarse en CTL (y linfocitos memoria), que entran en la circulación. Migración de linfocitos T efectores y otros leucocitos a la zona en la que está el antígeno: los linfocitos T efectores migran a los tejidos infectados, los crecimientos tumorales o los injertos que se rechazan. Funciones efectoras de los linfocitos T: los CTL CD8⁺ reconocen al antígeno en los tejidos y responden matando a las células donde se produce el antígeno.



***los presentan las células dendríticas.*** Este requisito plantea el problema de que los antígenos reconocidos por los linfocitos T CD8⁺ pueden ser virus que infecten a muchos tipos de células, incluidas células diferentes a las células dendríticas, o pueden ser antígenos de tumores que también derivan de varios tipos celulares. La vía de la clase I del MHC de presentación del antígeno a los linfocitos T CD8⁺ exige que los antígenos proteínicos estén presentes en el citosol de las células infectadas de modo que estas proteínas puedan degradarse en los proteasomas y puedan entrar en el retículo endoplásmico a través del transportador TAP. Las proteínas procedentes de un virus que infecta a un tipo de célula específico como los hepatocitos pueden acceder al citosol y a los proteasomas de estas células pero no a los de la mayoría de las células presentadoras de antígenos (APC), dado que estas APC no están infectadas por el virus y no sintetizan en su interior el antígeno vírico. Como expusimos en el capítulo 6, el sistema inmunitario se enfrenta a este problema mediante el proceso de la presentación cruzada. En este proceso, células dendríticas especializadas ingieren células infectadas, células tumorales o proteínas expresadas por ellas, transfieren los antígenos proteínicos al citosol y procesan los antígenos para que entren en la vía de presentación del antígeno de la clase I del MHC para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ (v. fig. 6-20). Solo algunos subgrupos de células dendríticas realizan la presentación cruzada de forma eficiente y, por lo tanto, estos subgrupos de células dendríticas son cruciales para la activación del linfocito T CD8⁺ virgen. Los resultados obtenidos en experimentos realizados en ratones indican que las APC más eficientes en la presentación cruzada son las células dendríticas del tejido linfático que expresan el CD8 o el subgrupo tisular periférico que expresa la integrina CD103 (v. capítulo 6). Las células dendríticas correspondientes especializadas en la presentación cruzada en los tejidos humanos

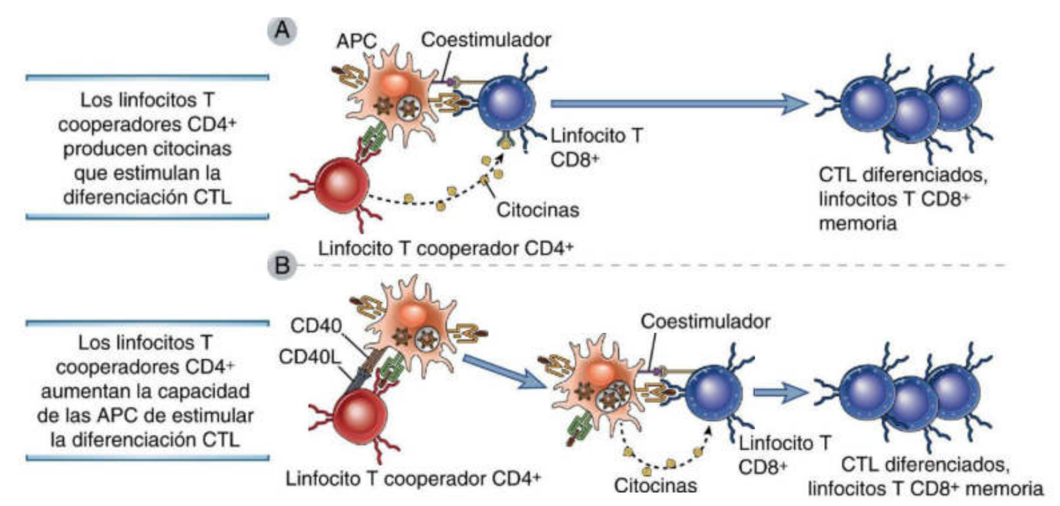



**FIGURA 11-2 Función de los linfocitos T cooperadores en la diferenciación de los linfocitos T CD8+.** Los linfocitos T CD4+ cooperadores promueven el desarrollo de los CTL CD8+ y los linfocitos memoria mediante la secreción de citocinas que actúan directamente sobre los linfocitos CD8+ **(A)** o la activación de las APC para que sean más eficaces estimulando la diferenciación de los linfocitos T CD8+ **(B).**

expresan cantidades altas del CD141, también conocido como BDCA-3. Además, las células dendríticas plasmocitoides pueden presentar también de forma cruzada proteínas derivadas de virus sanguíneos a los linfocitos T CD8+ vírgenes en el bazo.

Además de presentar antígenos en forma de complejos péptido-MHC, las células dendríticas proporcionan también probablemente una coestimulación a través de las moléculas B7 u otras (v. capítulo 9).

## Función de los linfocitos T cooperadores

***La activación completa de los linfocitos T CD8+ vírgenes y su diferenciación en CTL funcionales y linfocitos memoria pueden requerir la participación de los linfocitos T cooperadores CD4+.*** En otras palabras, los linfocitos T cooperadores pueden proporcionar segundas señales a los linfocitos T CD8+. Los linfocitos T cooperadores son activados por el antígeno presentado en las moléculas de la clase II del MHC y los coestimuladores B7 expresados en las células dendríticas.

El requisito de linfocitos cooperadores puede variar en función del tipo de exposición al antígeno. En el marco de una respuesta inmunitaria innata fuerte frente a un microbio, o si las APC han sido infectadas directamente por el microbio, la ayuda del linfocito T CD4+ puede no ser crucial. Los linfocitos T cooperadores CD4+ pueden ser necesarios para las respuestas del linfocito T CD8+ frente a infecciones víricas latentes, trasplantes de órganos y tumores, todos los cuales tienden a desencadenar reacciones inmunitarias innatas relativamente débiles. La importancia variable de los linfocitos T CD4+ en el desarrollo de las respuestas de CTL la ilustran estudios realizados en ratones que carecen de linfocitos T cooperadores. En estos ratones, algunas infecciones víricas no generan CTL eficaces ni linfocitos CD8+ memoria y no son erradicadas, mientras que otros virus estimulan respuestas de CTL eficaces. La falta de la función cooperadora del linfocito T CD4+ es la explicación aceptada de los defectos en la generación de CTL en los sujetos infectados por el VIH, que infecta y elimina solo a los linfocitos T CD4+. También hay pruebas de que los linfocitos CD4+ cooperadores son más importantes para la generación de linfocitos T CD8+ memoria que para la diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes en CTL efectores.

Los linfocitos T cooperadores pueden promover la activación del linfocito T CD8+ por varios mecanismos (fig. 11-2).

- Los linfocitos T cooperadores pueden secretar citocinas que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD8+. La naturaleza de estas citocinas se expondrá en la siguiente sección.
- Los linfocitos T cooperadores activados expresan el ligando del CD40 (CD40L), que puede unirse al CD40 en las células dendríticas cargadas con el antígeno. Esta interacción activa a las APC para que sean más eficientes estimulando la diferenciación de los linfocitos T CD8+, induciendo en parte la expresión de coestimuladores. Este proceso se ha denominado *concesión de licencia* a las APC.

## Función de las citocinas

Varias citocinas contribuyen a la diferenciación de los linfocitos T CD8+ y al mantenimiento de los linfocitos efectores y memoria de esta línea.

- La IL-2 promueve la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL y linfocitos memoria. Los linfocitos CD8+ expresan las cadenas β y γ del receptor para la IL-2 y pueden expresar cantidades elevadas de la cadena α después de su activación (v. capítulo 9).
- Se ha demostrado que la IL-12 y los IFN del tipo I estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes en CTL efectores. Estas citocinas pueden producirlas diferentes poblaciones de células dendríticas durante la respuesta inmunitaria innata a las infecciones víricas y algunas bacterianas. Recuerde que las mismas citocinas participan en la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en linfocitos $T_H1$. Esta similitud puede reflejar el hecho de que el desarrollo de ambas poblaciones efectoras, los linfocitos $T_H1$ y los CTL, dependa de factores de transcripción similares, como T-bet (para ambos) y la eomesodermina relacionada (para los CTL).

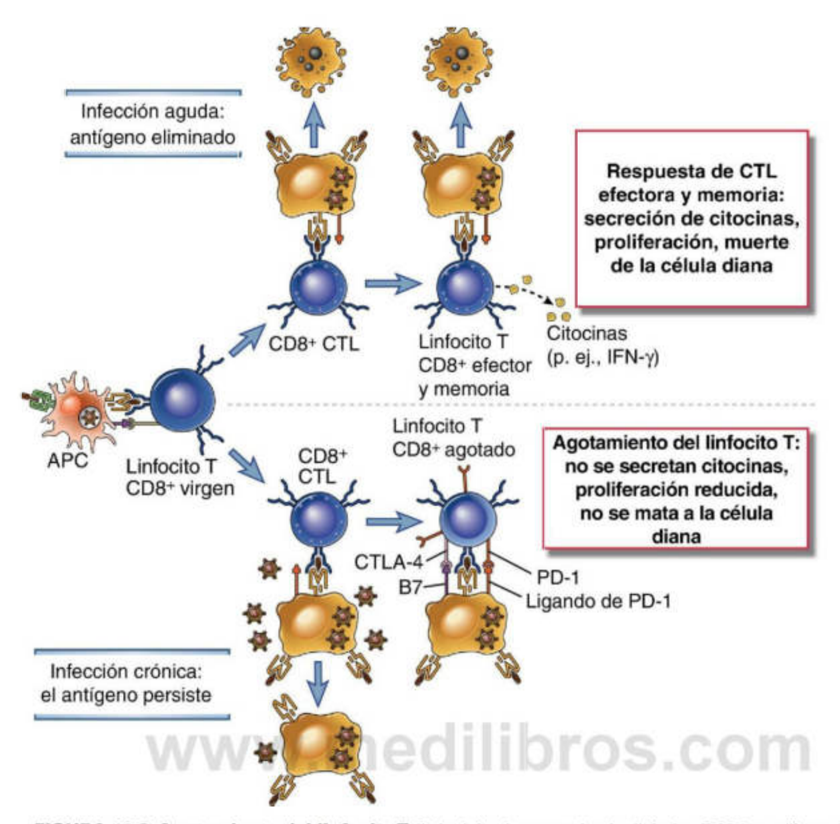




**FIGURA 11-3 Agotamiento del linfocito T.** En las infecciones agudas, los linfocitos T CD8+ se diferencian en CTL que eliminan a las células infectadas. En situaciones de exposición persistente o crónica al antígeno, la respuesta de los linfocitos T CD8+ se suprime por la expresión y unión a sus ligandos del PD-1 y de otros receptores inhibidores.

- La IL-15 es importante para la supervivencia de los linfocitos CD8+ memoria. La IL-15 pueden producirla muchos tipos celulares, como las células dendríticas. Los ratones que carecen de IL-15 muestran una pérdida significativa de linfocitos T CD8+ memoria.
- Se ha demostrado que la IL-21 producida por los linfocitos T CD4+ activados interviene en la inducción del linfocito T CD8+ memoria e impide el agotamiento del linfocito T CD8+ (lo que se expondrá en el siguiente apartado).

### Inhibición de las respuestas del linfocito T CD8+: la idea del agotamiento del linfocito T

***En algunas infecciones víricas crónicas, pueden iniciarse respuestas de linfocitos T CD8+ pero se extinguen de forma gradual, un fenómeno que se denomina agotamiento*** (fig. 11-3). El término *agotamiento* se ha utilizado con el fin de señalar que la respuesta efectora se desarrolla pero se clausura de una forma activa (al contrario que la *tolerancia,* cuando los linfocitos no evolucionan a linfocitos efectores). Este fenómeno del agotamiento se describió por primera vez en una infección vírica crónica en ratones, y se le implicó en la persistencia prolongada del virus. Los linfocitos T CD8+ agotados muestran numerosos cambios funcionales y fenotípicos, como la menor producción de IFN-γ y la mayor expresión de múltiples receptores inhibidores, sobre todo PD-1 (v. capítulo 9). Un mecanismo demostrado de terminación de la respuesta es el de las señales inhibidoras del PD-1 que bloquean la activación de los CTL. El mismo fenómeno de agotamiento del linfocito T mediado por PD-1 puede contribuir a la cronicidad de algunas infecciones víricas en los seres humanos, como las producidas por el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC), y a la capacidad de algunos tumores de evadir la respuesta inmunitaria (v. capítulo 18). Los anticuerpos que bloquean el PD-1 son eficaces en la inmunoterapia de los tumores y se están probando en infecciones víricas crónicas. El agotamiento puede haber evolucionado como una forma de atenuar las consecuencias lesivas para los tejidos de la infección vírica crónica.

## FUNCIONES EFECTORAS DE LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS CD8+

***Los CTL CD8+ eliminan a los microbios intracelulares principalmente matando a las células infectadas*** (v. fig. 10-1, *B*). Además de la muerte celular directa, los linfocitos T CD8+ secretan IFN-γ y así contribuyen a la activación clásica del macrófago en la defensa del anfitrión y en las reacciones de hipersensibilidad. Aquí exponemos los mecanismos por los que los CTL diferenciados matan a las células que albergan microbios.

## Mecanismos de la citotoxicidad mediada por los CTL

***La muerte provocada por los CTL implica el reconocimiento específico de las células diana y la producción de proteínas que inducen la muerte celular.*** Los CTL matan a las dianas que expresan el mismo antígeno asociado a la clase I del MHC que desencadenó la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes de los que derivan y no matan a las células adyacentes no infectadas que no expresan este antígeno. De hecho, incluso los propios CTL no resultan dañados durante el proceso de lisis de las dianas que expresan el antígeno. Esta especificidad de los CTL efectores asegura que las células normales no resulten dañadas por los CTL que reaccionan contra las células infectadas. El proceso es muy específico porque se produce una aposición estrecha, llamada **sinapsis** (v. capítulo 7), en el lugar de contacto entre el CTL y el objetivo que expresa el antígeno, y las moléculas que realmente ejecutan la acción se secretan en la sinapsis y no pueden difundirse a las células cercanas.

El proceso de inducción de muerte de las dianas mediado por los CTL consiste en el reconocimiento del antígeno, la activación de las CTL, la realización del **golpe mortal** que mata a las células diana y la liberación de los CTL (fig. 11-4). Cada uno de estos pasos está controlado por interacciones moleculares específicas.

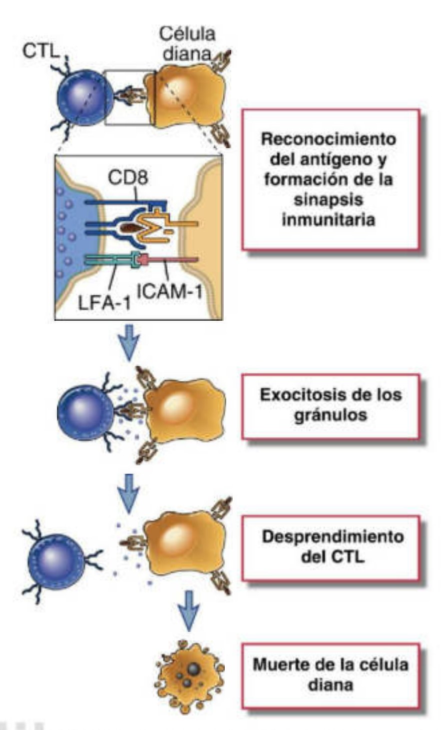



**FIGURA 11-4 Pasos en la lisis mediada por el CTL de las células diana.** Un CTL reconoce a la célula diana que expresa el antígeno y se activa. La activación da lugar a la liberación del contenido del gránulo del CTL hacia la célula diana a través de la región de contacto (la sinapsis inmunitaria). El contenido del gránulo da un golpe mortal a la diana. El CTL puede desprenderse y matar a otras células diana. La formación de conjugados entre un CTL y su diana y la activación del CTL también requieren interacciones entre moléculas accesorias (LFA-1, CD8), situadas en el CTL, y sus ligandos específicos (ICAM-1 y clase I del MHC, respectivamente), situados en la célula diana *(no mostrado).*

### *Reconocimiento del antígeno y activación de los CTL*

***El CTL se une a la célula diana y reacciona con ella usando su receptor para el antígeno, el correceptor (CD8) y moléculas de adhesión.*** Para ser reconocidas de un modo eficiente por los CTL, las células diana deben expresar moléculas de la clase I del MHC unidas a un péptido (el complejo sirve de ligando para el receptor del linfocito T [TCR] y también se une al correceptor CD8) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el principal ligando de la integrina LFA-1). Los CTL y sus células diana forman conjugados muy próximos (fig. 11-5). Esta sinapsis inmunitaria (v. capítulo 7) formada entre las dos células se caracteriza por un anillo de aposición estrecha entre las membranas del CTL y de la célula diana, mediado por la unión del LFA-1 a la ICAM-1, y un hueco o espacio cerrado dentro del anillo. Pueden observarse regiones diferentes en la membrana del CTL mediante microscopia de inmunofluorescencia dentro del anillo, incluida una placa señal, que comprende al TCR, a la proteína-cinasa C-θ y a Lck, y un dominio secretor, que aparece como un espacio a un lado de la placa señal. Esta interacción da lugar al inicio de señales bioquímicas que activan al CTL, que son en esencia las mismas que las señales implicadas en la activación de los linfocitos T cooperadores. Las citocinas y coestimuladores proporcionados por las células dendríticas, que son necesarios para la diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes en CTL, no son necesarios para activar la función efectora de los CTL (es decir, la inducción de la muerte de la célula diana). Por lo tanto, una vez que los linfocitos T CD8+ específicos frente a un antígeno se han diferenciado en CTL completamente funcionales, pueden matar a cualquier célula nucleada que presente ese antígeno.

Además del receptor del linfocito T, los CTL CD8+ expresan receptores que también expresan los linfocitos NK, que contribuyen a la regulación y activación de los CTL. Algunos de estos receptores pertenecen a la familia de receptores inmunoglobulínicos del linfocito citolítico natural (KIR), que se expuso en el capítulo 4, y reconocen moléculas de la clase I del MHC en las células diana pero no son específicos de ningún complejo péptido-MHC particular. Estos KIR transducen señales inhibidoras que pueden servir para evitar que los CTL maten a las células normales. Además, los CTL expresan el receptor NKG2D, que se describió en el capítulo 4, que reconoce las moléculas similares a la clase I del MHC MIC-A, MIC-B y ULBP, expresadas en las células estresadas (infectadas o transformadas). El NKG2D puede servir para producir señales que actúen junto con el reconocimiento del antígeno por el TCR y potencien la actividad lítica.

### *Inducción de la muerte de las células diana por los CTL*

***A los pocos minutos de que el receptor para el antígeno de un CTL reconozca a su antígeno en una célula diana, el CTL libera proteínas del gránulo en la célula diana que conducen a la muerte apoptósica de la célula diana.*** La muerte de la célula diana se produce durante las 2 a 6 h siguientes al reconocimiento del antígeno y procede incluso aunque el CTL se desprenda. De este modo, se dice que el CTL da un golpe mortal a la célula diana. El principal mecanismo de la muerte de la célula diana mediada por el CTL es la liberación de proteínas citotóxicas almacenadas en los gránulos citoplásmicos (también llamados lisosomas secretores) en la célula diana, lo que desencadena la apoptosis de la célula diana

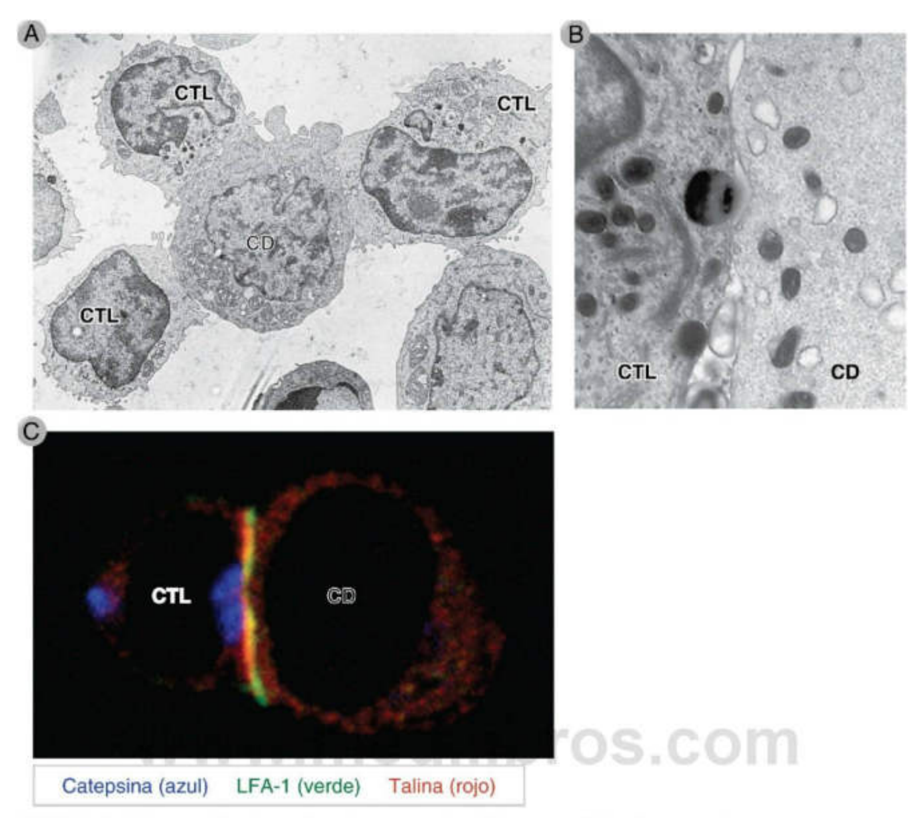



**FIGURA 11-5 Formación de conjugados entre los CTL y una célula diana. A.** Microfotografía electrónica de tres CTL de una línea celular clonada específica frente a la molécula del MHC humano HLA-A2 uniéndose a una célula diana (CD) que expresa el HLA-A2 1 min después de mezclar los CTL y las dianas. Observe que en el CTL de la parte superior izquierda, los gránulos se han redistribuido hacia la célula diana. **B.** Microfotografía electrónica del punto de contacto de la membrana entre un CTL *(izquierda)* y una célula diana *(derecha)*. Dos gránulos del CTL están cerca de la sinapsis. También son visibles varias mitocondrias. **C.** Microfotografía de fluorescencia confocal de una sinapsis inmunitaria entre un CTL *(izquierda)* y una célula diana *(derecha)* teñida con anticuerpos contra las catepsinas en un gránulo secretor (azul), LFA-1 (verde) y la proteína del citoesqueleto talina (rojo). La imagen muestra la localización central del gránulo secretor y la localización periférica de la molécula de adhesión LFA-1 y de la proteína del citoesqueleto asociada talina. *(**A,** por cortesía del Dr. P. Peters, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam. **B,** reproducido a partir de Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM: The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges,* Immunity *8:751-761, 2001. Copyright © Cell Press, con autorización de Elsevier. **C,** reproducido a partir de Stinchcombe JC, Griffiths GM: The role of the secretory immunological synapse in killing by CD8+ CTL,* Seminars in Immunology *15:301-205. Copyright © 2003 Elsevier Science Ltd., con autorización de Elsevier.)*

(fig. 11-6). Como se expuso antes, cuando el CTL reconoce a la célula diana se activa, lo que tiene como consecuencia la reorganización de su citoesqueleto. En este proceso, el centro organizador del microtúbulo del CTL se desplaza a la zona del citoplasma cercana al contacto con la célula diana. Los gránulos citoplásmicos del CTL se transportan a lo largo de los microtúbulos y se concentran en la región de la sinapsis, y la membrana del gránulo se fusiona con la membrana plasmática del dominio secretor. La fusión de la membrana da lugar a la exocitosis del contenido del gránulo del CTL hacia el espacio limitado que hay dentro del anillo sináptico, entre las membranas plasmáticas del CTL y la célula diana.

***Las principales proteínas citotóxicas en los gránulos del CTL (y de los linfocitos NK) son las granzimas y la perforina.*** Las **granzimas** A, B y C son serina-proteasas que comparten una secuencia His-Asp-Ser en sus dominios catalíticos. La granzima B escinde las proteínas después de los residuos aspartato y es la única que es inequívocamente necesaria para la citotoxicidad del CTL en vivo. Puede activar a caspasas que inducen la muerte celular (las caspasas ejecutoras). La **perforina** es una molécula perturbadora de la membrana que es homóloga a la proteína del complemento C9. Los gránulos también contienen un proteoglucano sulfatado, la **serglicina,** que sirve para ensamblar un complejo que contiene granzimas y perforina.

La principal función de la perforina es facilitar la liberación de las granzimas en el citosol de la célula diana. Aún no se sabe bien cómo sucede esto. La perforina puede polimerizarse y formar poros acuosos en la membrana de la célula diana, pero estos poros pueden no tener el suficiente tamaño para que las granzimas entren. Según un modelo actual, los complejos de granzima B, perforina y serglicina se depositan desde

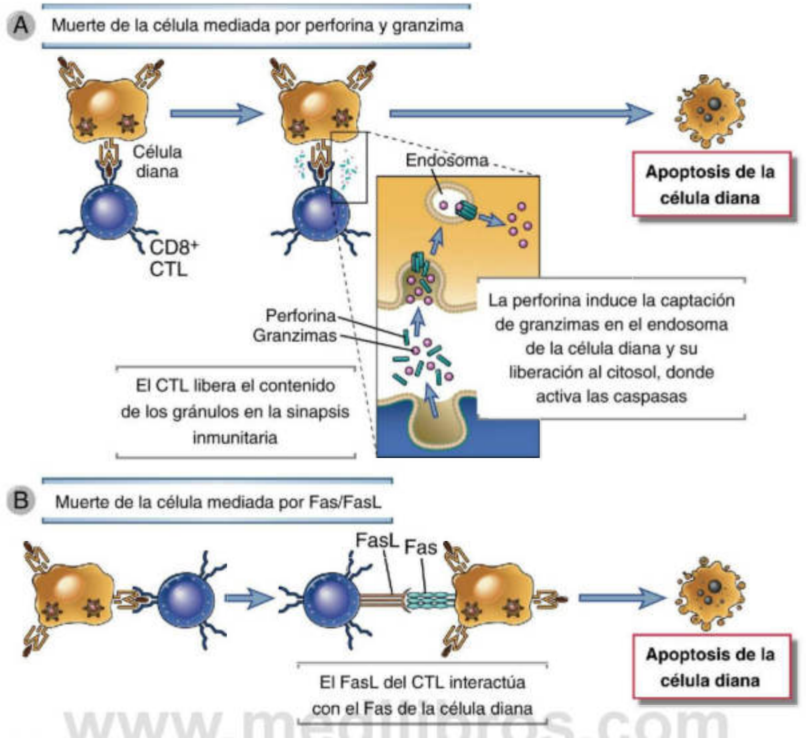





**FIGURA 11-6 Mecanismos de inducción de la muerte de las células diana mediada por el CTL.** Los CTL matan a las células diana mediante dos mecanismos principales. **A.** Se liberan del CTL complejos de perforina y granzimas mediante la exocitosis de los gránulos y entran en las células diana. Las granzimas se depositan en el citoplasma de las células diana por un mecanismo dependiente de la perforina e inducen la apoptosis. **B.** En los CTL activados se expresa FasL, que se une a Fas en la superficie de las células diana e induce la apoptosis.

el CTL sobre la célula diana, y la inserción de la perforina en la membrana de la célula diana desencadena un proceso de reparación de la membrana, lo que interioriza la perforina y las granzimas en los endosomas. La perforina puede entonces actuar sobre la membrana del endosoma y facilitar la liberación de las granzimas en el citosol de la célula diana. Una vez en el citosol, las granzimas escinden varios sustratos, como las caspasas, e inician la muerte apoptósica de la célula. Por ejemplo, la granzima B activa a la caspasa 3 así como al miembro de la familia del Bcl-2 llamado Bid, que desencadena la vía mitocondrial de la apoptosis (v. fig. 15-8). Otra proteína encontrada en los gránulos de los CTL humanos (y en los linfocitos NK), llamada granulisina, puede alterar la permeabilidad de la célula diana y de las membranas microbianas, pero su importancia en la inducción de la muerte por los CTL no se ha establecido.

Los CTL también usan un mecanismo independiente de los gránulos para matar que está mediado por interacciones de moléculas de membrana situadas en el CTL y en las células diana. Tras la activación, los CTL expresan una proteína de membrana llamada **ligando de Fas (FasL)** que se une al receptor mortal Fas, que se expresa en muchos tipos celulares. Esta interacción también da lugar a la activación de las caspasas y a la apoptosis de los objetivos que expresan Fas (v. fig. 15-8). Los estudios realizados con ratones que carecen de los genes de la perforina, la granzima B o el FasL indican que la perforina y granzima B son los principales mediadores de la acción mortal de los CTL CD8+. Algunos linfocitos T CD4+, que se encuentran en el intestino y a menudo son inducidos por infecciones víricas, expresan perforina y granzimas y son además capaces de matar a las células diana (que, por supuesto, deben expresar péptidos asociados a la clase II del MHC para ser reconocidos por los linfocitos CD4+).

Tras dar el golpe mortal, el CTL se separa de su célula diana, lo que suele ocurrir incluso antes de que la célula diana muera. Los propios CTL no resultan dañados durante la inducción de la muerte de la célula diana, probablemente porque el proceso de exocitosis dirigida del gránulo durante la inducción de la muerte mediada por el CTL libera el contenido del gránulo de forma preferente sobre la célula diana y lejos del CTL. Además, los gránulos del CTL contienen una enzima proteolítica llamada catepsina B, que se deposita en la superficie del CTL tras la exocitosis del gránulo, donde degrada moléculas errantes de perforina que se acercan a la membrana del CTL.

## Producción de citocinas por los linfocitos T efectores CD8+

***Los linfocitos T CD8+ producen la citocina activadora del macrófago IFN-γ.*** De hecho, la secreción de IFN-γ en respuesta a péptidos específicos es un análisis sensible de la frecuencia de linfocitos T CD8+ específicos frente al antígeno

en una población de linfocitos. La producción de esta citocina es otra similitud entre los linfocitos T CD8+ y los linfocitos $T_H1$. Es probable que ambos subgrupos de linfocitos T contribuyan a la eliminación fagocítica inducida por el IFN-γ de microbios ingeridos. Los linfocitos T CD8+ también pueden intervenir en algunas reacciones inflamatorias inducidas por citocinas, como las reacciones cutáneas por sensibilidad de contacto inducidas por sustancias químicas ambientales, a donde llegan con frecuencia linfocitos T CD8+ productores de IFN-γ antes y en mayor número que linfocitos T CD4+.

## FUNCIONES DE LOS CTL CD8+ EN LA DEFENSA DEL ANFITRIÓN

***En las infecciones por microbios intracelulares, la actividad mortal de los CTL es importante para erradicar el reservorio de la infección*** (v. fig. 10-1, *B*). Esto es particularmente importante en dos tipos de situaciones, cuando las células no pueden destruir a los microbios que las infectan. Primero, la mayoría de los virus viven y se replican en células que carecen de la maquinaria de fagosomas/lisosomas para destruir microbios (como el virus de la hepatitis en los hepatocitos). Segundo, incluso en los fagocitos, algunos microbios se escapan de las vesículas y viven en el citosol, donde los mecanismos microbicidas son ineficaces debido a que estos mecanismos se limitan en gran medida a las vesículas (para proteger a las células del daño). Tales infecciones pueden eliminarse solo destruyendo las células infectadas, y en las respuestas inmunitarias adaptativas, los CTL CD8+ son el principal mecanismo para matar a las células infectadas (v. fig. 16-4). Además, las caspasas que se activan en las células diana por las granzimas y el FasL escinden muchos sustratos y activan enzimas que degradan al ADN, pero no distinguen entre las proteínas del anfitrión y las microbianas. Por lo tanto, al activar las nucleasas en las células diana, los CTL pueden dar comienzo a la destrucción del ADN microbiano así como del genoma de la célula diana, con lo que elimina ADN potencialmente infeccioso. La expansión masiva de linfocitos T CD8+ que sigue a las infecciones (v. fig. 9-12) proporciona una gran reserva de CTL para combatir estas infecciones. Los defectos en el desarrollo y actividad de los CTL dan lugar a una mayor proclividad a las infecciones víricas y algunas bacterianas y a la reactivación de infecciones latentes por virus (como la infección por el virus de Epstein-Barr), que normalmente mantienen a raya los CTL específicos frente al virus.

Además de su participación en la eliminación de las células infectadas por virus, se ha demostrado que los CTL son cruciales para la defensa del anfitrión contra ciertas bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis,* y para la eliminación de otros diversos microorganismos como el parásito protozoario que causa el paludismo (v. capítulo 16).

***La destrucción de las células infectadas por los CTL es una causa de lesión tisular en algunas enfermedades infecciosas.*** Por ejemplo, en la infección por los virus de las hepatitis B y C, los hepatocitos infectados mueren por la respuesta de los CTL del anfitrión (y los linfocitos NK) y no por el virus. Estos virus no son citopáticos, pero el anfitrión detecta el microbio infeccioso y reacciona contra él, y no es capaz de distinguir los microbios que son por sí mismos perjudiciales de los relativamente inocuos (v. capítulo 19).

***Los CTL son mediadores importantes de la inmunidad tumoral y del rechazo de trasplantes de órganos.*** Estas funciones de los CTL se describirán en capítulos posteriores.

## RESUMEN

- Los linfocitos T del subgrupo CD8+ proliferan y se diferencian en linfocitos T citotóxicos (CTL), que expresan gránulos citotóxicos y pueden matar a las células infectadas.
- La diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL funcionales y memoria requiere el reconocimiento del antígeno presentado por las células dendríticas, las señales de los linfocitos T CD4+ cooperadores en algunas situaciones, la coestimulación y las citocinas. La diferenciación de los CTL implica la adquisición de la maquinaria para matar a las células diana, que está dirigida por varios factores de transcripción.
- En algunas situaciones de exposición crónica al antígeno (como los tumores y las infecciones víricas crónicas), los linfocitos T CD8+ inician una respuesta pero empiezan a expresar receptores inhibidores que la suprimen, un proceso llamado agotamiento.
- Los CTL CD8+ matan a las células que expresan péptidos derivados de antígenos citosólicos (p. ej., antígenos víricos) que se presentan asociados a moléculas de la clase I del MHC. La inducción de la muerte inducida por el CTL está mediada sobre todo por la exocitosis de los gránulos, que libera granzimas y perforina. La perforina facilita la entrada de la granzima en el citoplasma de las células diana y las granzimas inician varias vías de apoptosis.
- Los linfocitos T CD8+ también secretan IFN-γ y así pueden participar en la defensa contra los microbios fagocitados y en las reacciones de HTR.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Activación de los linfocitos T CD8+

Castellino F, Germain RN: Cooperation between CD4+ and CD8+ T cells: when, where, and how, *Annual Review of Immunology* 24:519-540, 2006.

Kaech SM, Cui W: Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation, *Nature Reviews Immunology* 12:749-761, 2012.

Masopust D, Vezys V, Wherry EJ, Ahmed R: A brief history of CD8+ T cells, *European Journal of Immunology* 37:S103-S110, 2007.

Wherry EJ: T cell exhaustion, *Nature Immunology* 12:492-499, 2011.

Williams MA, Bevan MJ: Effector and memory CTL differentiation, *Annual Review of Immunology* 25:171-192, 2007.

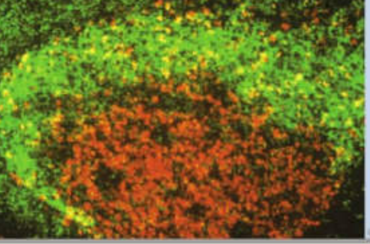
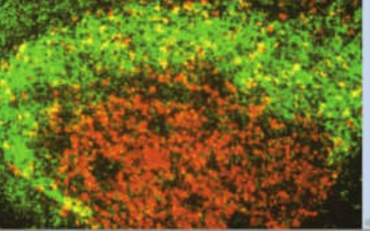
Zhang N, Bevan MJ: CD8+ T cells: foot soldiers of the immune system, *Immunity* 35:161-168, 2011.

### Funciones de los linfocitos T citotóxicos

Bossi G, Griffiths GM: CTL secretory lysosomes: biogenesis and secretion of a harmful organelle, *Seminars in Immunology* 17:87-94, 2005.

Lieberman J: The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal, *Nature Reviews Immunology* 3:361-370, 2003.

Wong P, Pamer EG: CD8 T cell responses to infectious pathogens, *Annual Review of Immunology* 21:29-70, 2003.

CAPÍTULO

12

# Activación del linfocito B y producción de anticuerpos



La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos secretados que producen las células de la línea del linfocito B. Este capítulo describe los acontecimientos moleculares y celulares de la respuesta inmunitaria humoral, en particular los estímulos que inducen la proliferación y diferenciación del linfocito B, y cómo estos estímulos influyen en el tipo de anticuerpo que se produce. Los mecanismos por los que los anticuerpos eliminan a los microbios se describirán en el capítulo 13.

## GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS HUMORALES



Los primeros estudios sobre la inmunidad adaptativa se dedicaron al análisis de los anticuerpos séricos producidos en respuesta a los microbios, toxinas y antígenos modelo. Gran parte de nuestro actual conocimiento de las respuestas inmunitarias adaptativas y de las interacciones celulares que tienen lugar durante tales respuestas ha evolucionado a partir de estudios sobre la producción de anticuerpos. Comenzaremos con un resumen de algunas de las características clave de la activación del linfocito B y de la producción de anticuerpos.

- ***La activación de los linfocitos B induce su proliferación, lo que conduce a la expansión clonal, seguida de la diferenciación, que culmina finalmente en la generación de linfocitos B memoria y de células plasmáticas secretoras de anticuerpos*** (fig. 12-1). Como expusimos en el capítulo 8, los linfocitos B maduros que responden al antígeno proceden de precursores de la médula ósea antes del estímulo antigénico y pueblan los órganos linfáticos periféricos, que son los lugares donde los linfocitos interactúan con los antígenos extraños. Las respuestas inmunitarias humorales las inicia el reconocimiento de los antígenos por linfocitos B específicos. El antígeno se une a la inmunoglobulina M (IgM) y la IgD de la membrana en los linfocitos B vírgenes maduros, y activa estas células. La activación lleva a la proliferación de las células específicas frente al antígeno y a su diferenciación, lo que genera linfocitos B memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Un solo linfocito B puede, en una semana, dar lugar a hasta 5,000 células secretoras de anticuerpos, que producen más de $10^{12}$ moléculas de anticuerpo al día. Esta expansión enorme es necesaria para mantenerse a la altura de la rápida división de los microbios. Algunos linfocitos B activados comienzan a producir anticuerpos diferentes a la IgM y

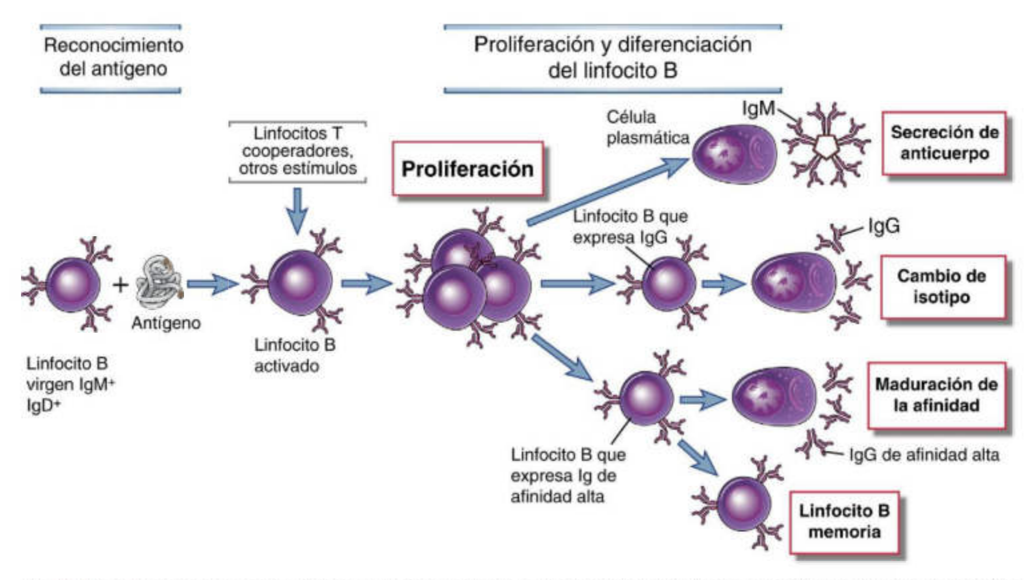
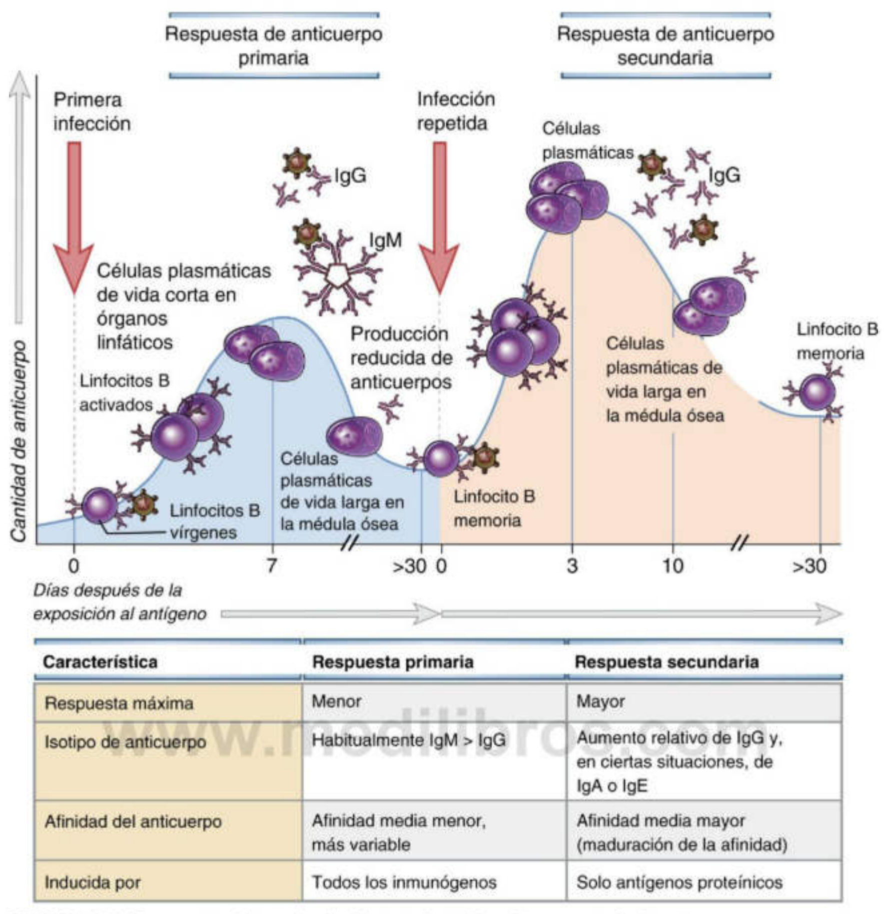



**FIGURA 12-1 Fases de la respuesta inmunitaria humoral.** La activación de los linfocitos B la inicia el reconocimiento específico de antígenos por los receptores de superficie (Ig) de estas células. El antígeno y otros estímulos, como los linfocitos T cooperadores, estimulan la proliferación y diferenciación del clon específico de linfocitos B. La progenie del clon puede diferenciarse en células plasmáticas que producen IgM u otros isotipos de Ig (p. ej., IgG), realizar una maduración de la afinidad o persistir como células memoria.

la IgD; este proceso se llama **cambio de isotipo (clase) de cadena pesada**. A medida que se desarrolla la respuesta inmunitaria humoral, los linfocitos B activados que producen anticuerpos que se unen a los antígenos con una afinidad cada vez mayor dominan la respuesta; este proceso se llama maduración de la afinidad.

- ***El tipo y cantidad de anticuerpos producidos varía en función del tipo de antígeno que dirija la respuesta inmunitaria, la implicación de los linfocitos T, el antecedente de exposición al antígeno y el lugar anatómico en el que tiene lugar la activación.*** La influencia de estos factores en la respuesta inmunitaria humoral se detallan a lo largo del capítulo.
- ***Las respuestas de anticuerpos a los antígenos proteínicos requieren que los linfocitos B específicos interioricen el antígeno, lo procesen y presenten los péptidos a los linfocitos T cooperadores CD4+, que después activan a los linfocitos B.*** Por esta razón, las proteínas se clasifican en antígenos dependientes de T. El término linfocito T cooperador surgió del conocimiento de que los linfocitos T estimulan, o ayudan, a los linfocitos B a producir anticuerpos. Un tipo especializado de linfocito T cooperador, llamado linfocito **T cooperador folicular,** facilita la formación de centros germinales, que son estructuras generadas en los órganos linfáticos donde tienen lugar varios aspectos de las respuestas inmunitarias humorales dependientes de T.
- ***Las respuestas de anticuerpos a antígenos multivalentes no proteínicos con determinantes repetitivos, como los polisacáridos, algunos lípidos y los ácidos nucleicos, no requieren linfocitos T cooperadores específicos frente al antígeno.*** Los antígenos multivalentes (así llamados porque cada molécula de antígeno contiene múltiples epítopos idénticos) se llaman, por tanto, **antígenos independientes de T.** Estas respuestas las desencadena la unión del receptor de linfocitos B (BCR) a su antígeno, y pueden potenciarse mediante las señales de otros receptores de los linfocitos B.
- ***Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.*** En las respuestas dependientes de T, las células plasmáticas o sus precursores migran desde los centros germinales en los órganos linfáticos periféricos, donde se producen, a la médula ósea, donde pueden vivir durante muchos años. Estas células plasmáticas de vida larga secretan continuamente anticuerpos que proporcionan una protección inmediata allí donde un microbio reconocido por esos anticuerpos infecte al sujeto.
- ***Parte de la progenie de los linfocitos B activados de una forma dependiente de T puede diferenciarse en linfocitos memoria.*** Estos linfocitos T memoria sobreviven en un estado de reposo sin secretar anticuerpos durante muchos años, pero montan respuestas rápidas ante posteriores encuentros con el antígeno.
- ***En las respuestas inmunitarias humorales dependientes del linfocito T cooperador frente a antígenos proteínicos se observan habitualmente el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad.*** Ambos procesos se deben a la estimulación de los linfocitos B por los linfocitos T cooperadores. Las señales del linfocito T que dirigen el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad, y sus mecanismos moleculares y relevancia funcional, se expondrán más adelante en este capítulo.
- ***Las respuestas primarias y secundarias de anticuerpos frente a los antígenos proteínicos difieren de forma cualitativa y cuantitativa*** (fig. 12-2). Las respuestas primarias se deben a la activación de linfocitos B vírgenes no estimulados antes, mientras que las respuestas secundarias se deben a la estimulación de clones expandidos de linfocitos B memoria. Por tanto, la respuesta secundaria se desarrolla con mayor rapidez que la respuesta primaria, y se producen mayores cantidades de anticuerpos en la respuesta secundaria. El cambio de isotipo de cadena pesada y la maduración de la afinidad también aumentan con la exposición repetida a los antígenos proteínicos.




| Característica | Respuesta primaria | Respuesta secundaria |
|---|---|---|
| Respuesta máxima | Menor | Mayor |
| Isotipo de anticuerpo | Habitualmente IgM > IgG | Aumento relativo de IgG y, en ciertas situaciones, de IgA o IgE |
| Afinidad del anticuerpo | Afinidad media menor, más variable | Afinidad media mayor (maduración de la afinidad) |
| Inducida por | Todos los inmunógenos | Solo antígenos proteínicos |



**FIGURA 12-2 Respuestas inmunitarias humorales primarias y secundarias.** En una respuesta inmunitaria primaria, los linfocitos B vírgenes son estimulados por el antígeno, se activan y se diferencian en células secretoras de anticuerpos que producen anticuerpos específicos frente al antígeno desencadenante. Se desencadena una respuesta inmunitaria secundaria cuando el mismo antígeno estimula a estos linfocitos B memoria, lo que lleva a la producción de mayores cantidades de anticuerpos específicos que los que se producen en la respuesta primaria. Observe que las características de las respuestas secundarias de anticuerpos resumidas en la tabla son típicas de las respuestas de anticuerpos dependientes de T frente a antígenos proteínicos.

- ***Distintos subgrupos de linfocitos B responden de forma preferente a diferentes tipos de antígenos*** (fig. 12-3). Los linfocitos B foliculares en los órganos linfáticos periféricos producen, sobre todo, respuestas de anticuerpos a antígenos proteínicos que requieren la colaboración de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B de la zona marginal en el bazo y otros tejidos linfáticos reconocen antígenos multivalentes, como polisacáridos de transmisión hemática, y montan, sobre todo, respuestas de anticuerpos independientes del linfocito T. Los linfocitos B-1 en los tejidos mucosos y el peritoneo también median en gran medida respuestas independientes del linfocito T.

Con esta información general, procederemos a exponer la activación del linfocito B, comenzando con la interacción del antígeno con los linfocitos B. Después describiremos la función de los linfocitos T cooperadores en las respuestas del linfocito B frente a los antígenos proteínicos y los mecanismos de cambio de isotipo y de maduración de la afinidad. Concluiremos con una exposición de las respuestas de anticuerpos independientes de T.

## RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO Y ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO B INDUCIDA POR EL ANTÍGENO

Para iniciar las respuestas de anticuerpos, los antígenos deben ser capturados y transportados a las zonas de linfocitos B de los órganos linfáticos. Los antígenos inician entonces el proceso de activación del linfocito B, trabajando a menudo en concierto con otras señales que se generan durante las respuestas inmunitarias innatas desencadenadas por los microbios durante las infecciones o con adyuvantes en las vacunas. A continuación describiremos estos primeros acontecimientos en la activación del linfocito B.

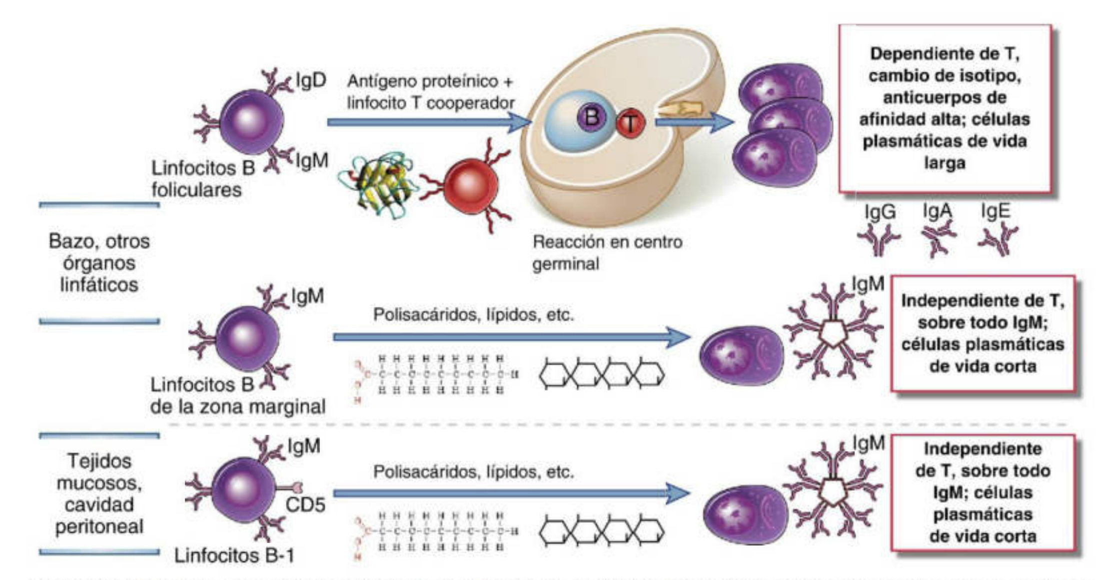



**FIGURA 12-3 Diferentes subgrupos de linfocitos B median diferentes tipos de respuestas de anticuerpos.** Los linfocitos B foliculares responden a antígenos proteínicos, y así inician respuestas de anticuerpos dependientes de T. Las respuestas independientes de T frente a antígenos multivalentes están mediadas, sobre todo, por linfocitos B de la zona marginal en el bazo y linfocitos B-1 en las mucosas. Estas distinciones funcionales entre los subgrupos no son absolutas.

## Captura del antígeno y entrega a los linfocitos B



La mayoría de los linfocitos B vírgenes maduros son linfocitos B foliculares (llamados a veces también linfocitos B recirculantes) que recirculan constantemente en la sangre y migran de un órgano linfático secundario al siguiente en busca del antígeno. Los linfocitos B foliculares entran en los tejidos linfáticos secundarios (bazo, ganglios linfáticos, tejidos linfáticos mucosos) a través de los vasos sanguíneos localizados en las zonas de linfocitos T, y después migran a los folículos, las zonas de linfocitos B de estos tejidos. El desplazamiento hacia los folículos linfáticos está guiado por la quimiocina CXCL13 secretada por las células dendríticas foliculares, el principal tipo de célula estromal del folículo, así como por otras células estromales. La CXCL13 se une al receptor para quimiocinas llamado CXCR5 situado en los linfocitos B vírgenes recirculantes, y atrae a estas células a los folículos. Como expondremos más adelante, también es importante la misma pareja quimiocina-receptor durante las respuestas inmunitarias, porque puede atraer a un subgrupo de linfocitos T activados hasta el folículo.

***El antígeno puede llegar a los linfocitos B vírgenes en los órganos linfáticos en diferentes formas y por múltiples vías.*** Los antígenos que entran atraviesan una barrera epitelial así como los antígenos están en la circulación son recogidos y llevados a los folículos mediante varios mecanismos (fig. 12-4).

- La mayoría de los antígenos procedentes de los tejidos llegan a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes que drenan en el seno subcapsular de los ganglios. Los antígenos solubles, generalmente menores de 70 kDa, pueden alcanzar la zona de linfocitos B a través de conductos que se extienden entre el seno subcapsular y el folículo, e interactuar directamente con linfocitos B específicos.
- Los macrófagos del seno subcapsular capturan microbios grandes y complejos antígeno-anticuerpo y los llevan a los folículos, que están debajo del seno.
- Muchos antígenos relativamente grandes que entran en el ganglio a través de los vasos linfáticos aferentes no son capturados por los macrófagos del seno subcapsular y son demasiado grandes para entrar en los conductos. Estos antígenos pueden capturarlos células dendríticas residentes presentes en la región medular y transportarlos a los folículos, donde pueden activar los linfocitos B.
- Los antígenos de los inmunocomplejos pueden unirse a receptores para el complemento (en particular, el receptor para el complemento del tipo 2 o CR2) situados en los linfocitos B de la zona marginal, y estas células pueden transferir los antígenos contenidos en los inmunocomplejos a los linfocitos B foliculares.
- Los inmunocomplejos también pueden unirse al receptor para el complemento CR2 situado en la superficie de las células dendríticas foliculares y los antígenos de estos complejos se presentan entonces a los linfocitos B específicos frente al antígeno.
- Los microorganismos patógenos de transmisión hemática pueden ser capturados por las células dendríticas plasmocitoides en la sangre y transportados al bazo, donde pueden llevarse hasta los linfocitos B de la zona marginal.
- Los antígenos polisacáridos pueden ser capturados por los macrófagos en la zona marginal de los folículos linfáticos esplénicos, y mostrarse o transferirse a los linfocitos B en esta zona.

En todos estos casos, ***el antígeno que se presentó a los linfocitos B está generalmente en su estructura tridimensional original intacta y no ha sido procesado por las células presentadoras de antígenos.*** Esta es, por supuesto, una distinción importante entre las formas de los antígenos reconocidas por los linfocitos B y T (v. capítulo 6).

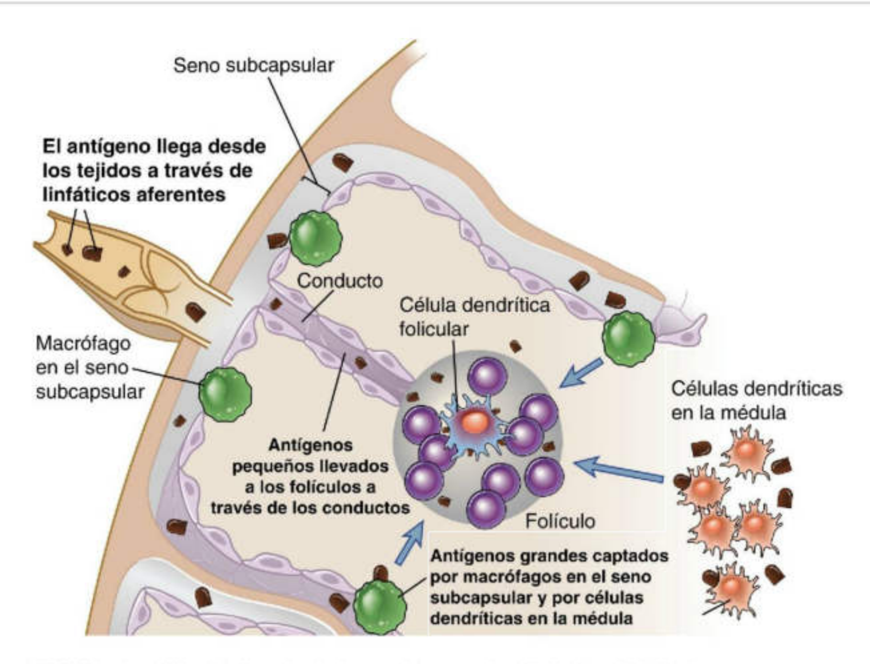



**FIGURA 12-4 Vías de llegada de los antígenos a los linfocitos B foliculares.** Los antígenos pequeños se llevan hasta los linfocitos B en los folículos por medio de los linfáticos aferentes y los conductos, y los antígenos de mayor tamaño por medio de los macrófagos del seno subcapsular o células dendríticas en la médula.



## Activación de los linfocitos B por antígenos y otras señales

***El antígeno y las citocinas desempeñan funciones importantes en la supervivencia de los linfocitos B vírgenes.*** Los linfocitos B foliculares vírgenes sobreviven durante períodos limitados hasta que se encuentran con el antígeno (v. capítulo 2). La supervivencia del linfocito B folicular depende de señales del BCR, así como de los impulsos recibidos de una citocina de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) llamado BAFF (factor activador del linfocito B, del inglés *B cell-activating factor of the TNF family,* también conocido como BLyS, por estimulador del linfocito B, del inglés *B lymphocyte stimulator*), que proporciona señales de maduración y supervivencia a través del receptor para BAFF. BAFF y un ligando relacionado, APRIL, puede activar otros dos receptores, TACI y BCMA, que participan en estadios posteriores de la activación y diferenciación del linfocito B (y que se expondrán más adelante). Estas citocinas se producen sobre todo en las células mielocíticas de los folículos linfáticos en la médula ósea.

***La activación de los linfocitos B específicos frente al antígeno la inicia la unión del antígeno a moléculas de Ig de membrana, que, en comunión con las proteínas Igα e Igβ asociadas, constituyen el complejo receptor para el antígeno de los linfocitos B maduros.*** El receptor del linfocito B para el antígeno, descrito en el capítulo 7, tiene dos funciones clave en la activación del linfocito B. En primer lugar, la unión del antígeno al receptor envía señales bioquímicas a los linfocitos B que inician el proceso de activación (v. capítulo 7). En segundo lugar, el receptor interioriza el antígeno unido en vesículas endosómicas y, si el antígeno es una proteína, se procesa en péptidos que pueden presentarse en la superficie del linfocito B para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores. Esta función presentadora del antígeno de los linfocitos B se considerará más adelante en el contexto de la activación del linfocito B dependiente de T.

Aunque el reconocimiento del antígeno puede iniciar respuestas del linfocito B, por sí solo es habitualmente inadecuado para estimular una proliferación y diferenciación significativas del linfocito B. Para inducir respuestas completas, otros estímulos cooperan con la unión del BCR al antígeno, como las proteínas del complemento, los receptores de reconocimiento del patrón y, en el caso de los antígenos proteínicos, los linfocitos T cooperadores (que se expondrán más adelante).

***La activación del linfocito B la facilita el correceptor CR2/CD21 situado en los linfocitos B, que reconoce fragmentos del complemento unidos de forma covalente al antígeno o que forman parte de inmunocomplejos que contienen el antígeno*** (fig. 12-5, *A*). La activación del complemento suele observarse con los microbios, que activan este sistema sin los anticuerpos por las vías alternativa y de la lectina, y en presencia de anticuerpos por la vía clásica (v. capítulos 4 y 13). En todas estas situaciones se generan fragmentos del complemento que se unen a los microbios. Uno de estos fragmentos, llamado C3d, es reconocido por el receptor para el complemento CR2 (también llamado CD21), que aumenta la fuerza de las señales del BCR y así funciona como un correceptor para los linfocitos B (v. capítulo 7). Algunos polisacáridos no microbianos activan también el complemento por las vías alternativa o de la lectina, y esta es una de las razones por las que tales antígenos son capaces de inducir respuestas de anticuerpos sin la ayuda del linfocito T.

***Los productos microbianos se unen a receptores del tipo* toll *situados en los linfocitos B, lo que aumenta la activación del linfocito B*** (fig. 12-5, *B*). Los linfocitos B humanos expresan varios receptores del tipo *toll* (TLR), como el TLR5, que reconoce la flagelina bacteriana; el TLR7 endosómico, que reconoce el ARN unicatenario; y el TLR9, que es específico del

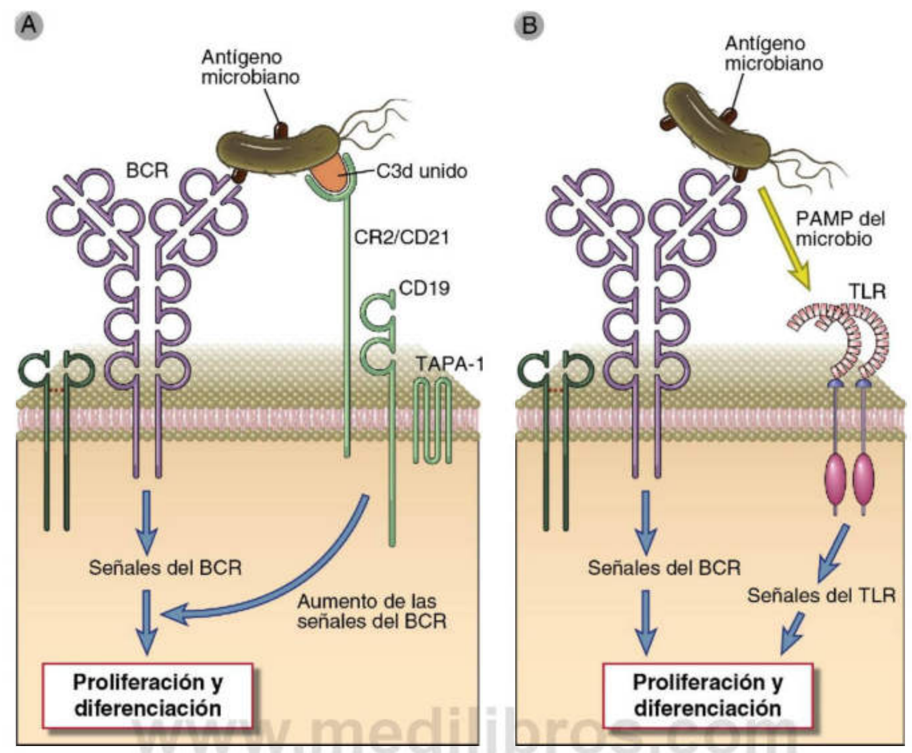





**FIGURA 12-5 Papel del CR2 y de los receptores de tipo *toll* en la activación del linfocito B.** En las respuestas inmunitarias a los microbios, la activación de los linfocitos B a través del BCR puede aumentar gracias al antígeno cubierto por el complemento, que puede unirse al BCR y al receptor para el complemento 2 (CR2) **(A),** y también se pueden activar los receptores del tipo *toll* (TLR) situados en los linfocitos B por moléculas (patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos [PAMP]) derivadas del microbio **(B).**

ADN sin metilar rico en CpG en los endosomas (v. capítulo 4). Los linfocitos B murinos (pero no los humanos) también expresan TLR4 en la superficie celular, que reconoce al LPS. Estos receptores de reconocimiento del patrón facilitan señales que potencian o cooperan con las procedentes del receptor del linfocito B durante la activación del linfocito B. Además, la activación de las células mielocíticas a través de receptores de reconocimiento del patrón puede promover la activación del linfocito B indirectamente de dos formas. Las células dendríticas activadas a través del TLR contribuyen significativamente a la activación del linfocito T cooperador que estimula a los linfocitos B en respuestas a los antígenos proteínicos. Las células mielocíticas activadas por el TLR pueden secretar APRIL y BAFF, citocinas que pueden inducir respuestas del linfocito B independientes de T.

## Respuestas funcionales de los linfocitos B frente a los antígenos

***El entrecruzamiento del BCR por diferentes tipos de antígenos puede inducir distintos acontecimientos celulares: los antígenos multivalentes inician la proliferación y diferenciación del linfocito B, y los antígenos proteínicos preparan a los linfocitos B para interacciones posteriores con linfocitos T cooperadores.*** El entrecruzamiento del receptor para el antígeno realizado por algunos antígenos puede estimular varios cambios importantes en los linfocitos B (fig. 12-6). En respuesta a antígenos multivalentes, las células previamente en reposo vuelven a entrar en el estadio $G_1$ del ciclo celular, y esto se acompaña de aumentos del tamaño de la célula, del ARN citoplásmico y de los orgánulos biosintéticos como los ribosomas. Algunos linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida corta. La supervivencia de los linfocitos B estimulados aumenta debido a la producción de proteínas antiapoptósicas, sobre todo de Bcl-2 (v. fig. 15-8). La activación de los linfocitos B por el antígeno da lugar a una mayor expresión de moléculas de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y de coestimuladores B7, debido a lo cual los linfocitos B estimulados por el antígeno son activadores más eficientes de los linfocitos T cooperadores que los linfocitos B vírgenes. La expresión de receptores para varias citocinas derivadas del linfocito T también aumenta, lo que capacita a los linfocitos B estimulados por el antígeno a responder a las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores. La expresión de los receptores para quimiocinas puede cambiar, lo que da lugar a la salida de los linfocitos B de los folículos.

La importancia de las señales producidas por el complejo BCR para las respuestas consiguientes de las células varía con la naturaleza del antígeno. La mayoría de los antígenos independientes de T, como los polisacáridos, contienen múltiples epítopos idénticos en cada molécula o los muestran en una superficie celular. Por tanto, tales antígenos multivalentes

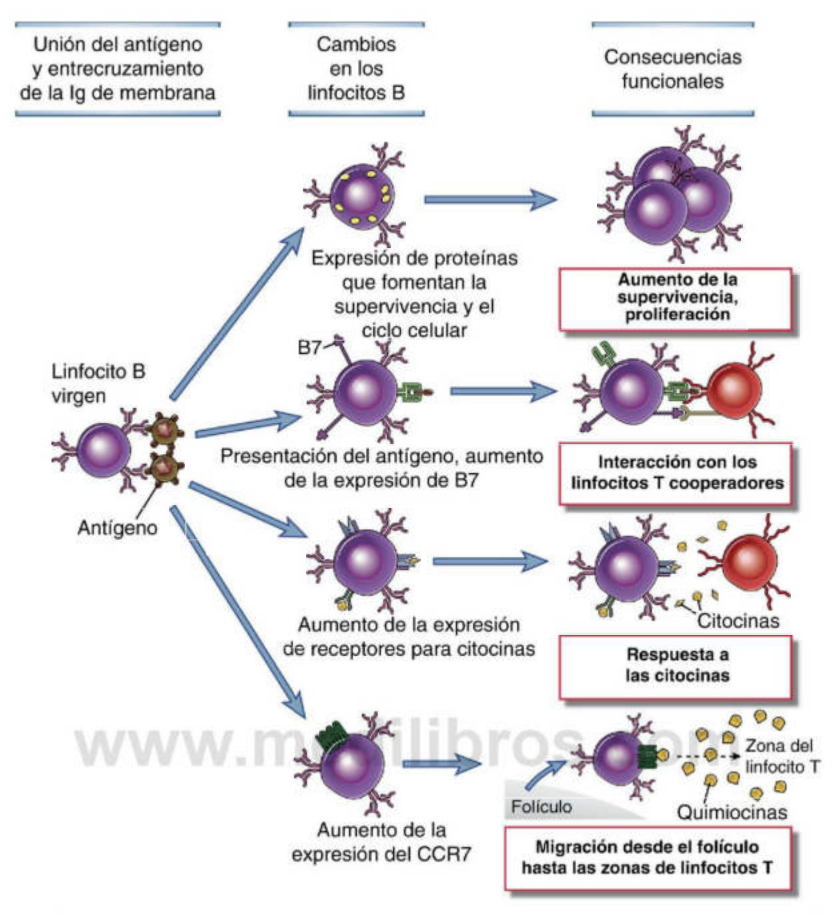



**FIGURA 12-6 Respuestas funcionales inducidas por el entrecruzamiento del complejo BCR mediado por el antígeno.** El entrecruzamiento inducido por el antígeno del receptor del linfocito B para el antígeno induce varias respuestas celulares como la producción de proteínas que promueven la supervivencia y proliferación, la expresión de coestimuladores y receptores para citocinas que promueven interacciones con los linfocitos T cooperadores y la respuesta frente a ellos, así como la migración de las células hacia los linfocitos T como resultado de la expresión del CCR7.

pueden entrecruzar con eficacia muchos receptores del linfocito B para el antígeno e inician respuestas, aunque no sean reconocidos por los linfocitos T cooperadores. Por el contrario, muchos antígenos proteínicos globulares naturales poseen solo una copia de cada epítopo por molécula. Por tanto, tales antígenos proteínicos no pueden unirse simultáneamente a múltiples moléculas de Ig y entrecruzarlas, y su capacidad para activar el BCR es limitada, de manera que no suelen inducir señales que puedan dirigir la proliferación y diferenciación del linfocito B. Son, sin embargo, suficientes para influir en la supervivencia, inducen cambios en la expresión de receptores para quimiocinas y promueven la endocitosis del antígeno. Algunos antígenos proteínicos pueden mostrarse en forma de series multivalentes en las superficies de los microbios o las células, o pueden ser multivalentes porque están en agregados.

Los antígenos proteínicos también son interiorizados por el BCR, procesados y presentados como péptidos unidos a moléculas del MHC a linfocitos T cooperadores, que son potentes estimuladores de la proliferación y diferenciación del linfocito B. De hecho, en las respuestas dependientes de T, una función importante de la Ig de membrana no es dirigir la proliferación y diferenciación, sino facilitar la unión e interiorización del antígeno para su posterior presentación a los linfocitos T cooperadores.

Después de que los linfocitos B específicos reconocen a los antígenos, los pasos posteriores en las respuestas inmunitarias humorales son muy diferentes en las respuestas dependientes e independientes de T. A continuación describiremos la activación de los linfocitos B por los antígenos proteínicos y los linfocitos T cooperadores.

## RESPUESTAS DE ANTICUERPOS DEPENDIENTES DEL LINFOCITO T COOPERADOR FRENTE A ANTÍGENOS PROTEÍNICOS

La función cooperadora de los linfocitos T se descubrió en experimentos realizados a finales de la década de los años sesenta del siglo xx, que demostraron que las respuestas de anticuerpos requerían la cooperación de dos poblaciones diferentes

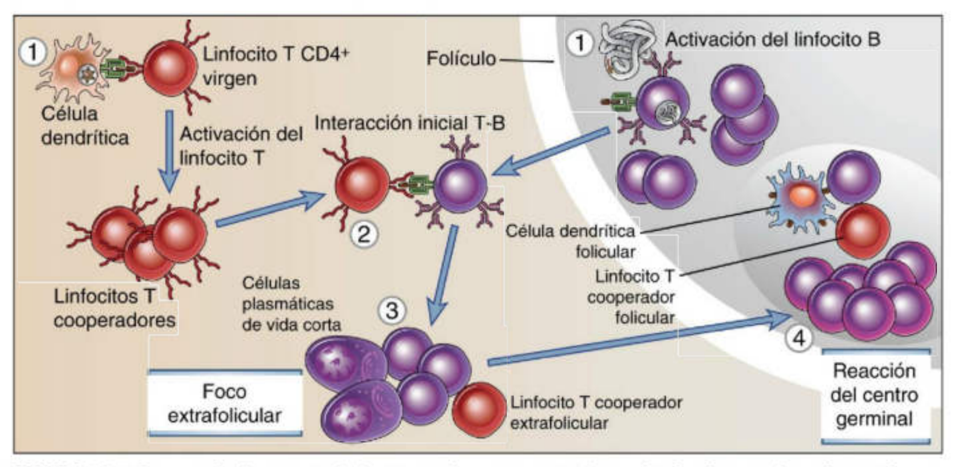



**FIGURA 12-7 Secuencia de acontecimientos en las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos proteínicos dependientes del linfocito T.** (1) Las respuestas inmunitarias las inicia el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos B y T cooperadores. (2) Los linfocitos activados migran los unos hacia los otros e interactúan, lo que da lugar a la proliferación y diferenciación del linfocito B. (3) La reestimulación de los linfocitos B por los linfocitos T cooperadores fuera del folículo lleva a un cambio rápido del isotipo y a la generación de células plasmáticas de vida corta, mientras que la activación de los linfocitos T por los linfocitos B da lugar a la inducción de linfocitos T cooperadores foliculares. (4) En los centros germinales se producen acontecimientos tardíos, como la mutación somática y la selección de células de afinidad alta (maduración de la afinidad), cambios adicionales de isotipo, la generación de linfocitos B memoria y la generación de células plasmáticas de vida larga.

de células que después se determinó que eran linfocitos B y linfocitos T. Estos estudios experimentales clásicos se encontraron entre las primeras pruebas formales de la importancia de las interacciones entre dos poblaciones celulares diferentes en el sistema inmunitario. Hicieron falta varios años para establecer que la mayoría de los linfocitos T cooperadores son linfocitos T $CD4^+CD8^-$ que reconocen antígenos peptídicos presentados por moléculas de la clase II del MHC. Uno de los logros importantes de la inmunología ha sido la aclaración de los mecanismos de las interacciones entre los linfocitos T y B y las acciones de los linfocitos T cooperadores en las respuestas de anticuerpos.

## La secuencia de acontecimientos durante las respuestas de anticuerpos dependientes del linfocito T

***A los antígenos proteínicos los reconocen los linfocitos B y T específicos en los órganos linfáticos periféricos, y las poblaciones celulares activadas se reúnen en estos órganos para iniciar las respuestas inmunitarias humorales*** (fig. 12-7). La interacción entre los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B empieza con el reconocimiento del mismo antígeno proteínico por los dos tipos de células y se sigue de una secuencia precisa de acontecimientos. Los linfocitos T $CD4^+$ vírgenes se activan en las zonas de los linfocitos T mediante el antígeno (en forma de péptidos procesados) presentados por células dendríticas, y se diferencian en linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B vírgenes se activan en los folículos por el mismo antígeno (en su conformación original) que ha sido transportado hasta allí. Los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B activados migran los unos hacia los otros en los bordes de los folículos, donde surge la primera respuesta de anticuerpos. Algunas de las células migran de nuevo a los folículos para formar centros germinales, donde se inducen las respuestas de anticuerpos más especializadas. A continuación describiremos cada uno de estos pasos con detalle.

## Activación inicial y migración de linfocitos B y de linfocitos T cooperadores

***La activación de los linfocitos B y T específicos frente al mismo antígeno es esencial para su interacción funcional, y los acerca para aumentar la posibilidad de que los linfocitos B y T específicos frente al antígeno se localicen entre sí*** (fig. 12-8). La frecuencia de linfocitos B vírgenes o de linfocitos T específicos frente a un epítopo dado de un antígeno es tan solo de 1 cada $10^5$ a 1 cada $10^6$ linfocitos, y los linfocitos B y T específicos tienen que encontrarse los unos a los otros e interactuar físicamente para generar respuestas fuertes de anticuerpos. Esto se consigue en parte mediante el movimiento regulado de las células siguiendo el reconocimiento del antígeno. Los linfocitos T cooperadores reducen el receptor para quimiocinas CCR7 y aumentan la expresión del CXCR5, y como resultado de ello abandonan la zona del linfocito T y migran al folículo. Como se mencionó antes, CXCL13, el ligando de CXCR5, lo secretan las células dendríticas foliculares y otras células estromales foliculares, y atrae a los linfocitos T activados $CD4^+$ al folículo. Además, como se expuso anteriormente, los linfocitos B responden a estos antígenos reduciendo la expresión en la superficie celular del receptor para quimiocina CXCR5 y aumentando la expresión del CCR7. Como resultado de ello, los linfocitos B activados van a la zona del linfocito T arrastrados por un gradiente de CCL19 y CCL21, los ligandos del CCR7. Los linfocitos B activados por antígenos proteínicos también pueden expresar CD69, que bloquea la expresión en la superficie de receptores para la 1-fosfato de esfingosina, lo que retiene a los linfocitos B activados en los ganglios linfáticos (v. capítulo 3). El resultado neto de estos cambios es que los linfocitos T y B activados por el antígeno se ven arrastrados los unos hacia los otros.

Los antígenos proteínicos los interioriza por endocitosis el linfocito B y los presenta en una forma que pueden reconocer los linfocitos T cooperadores, y esto constituye el siguiente paso en el proceso de la activación dependiente de T del linfocito B.

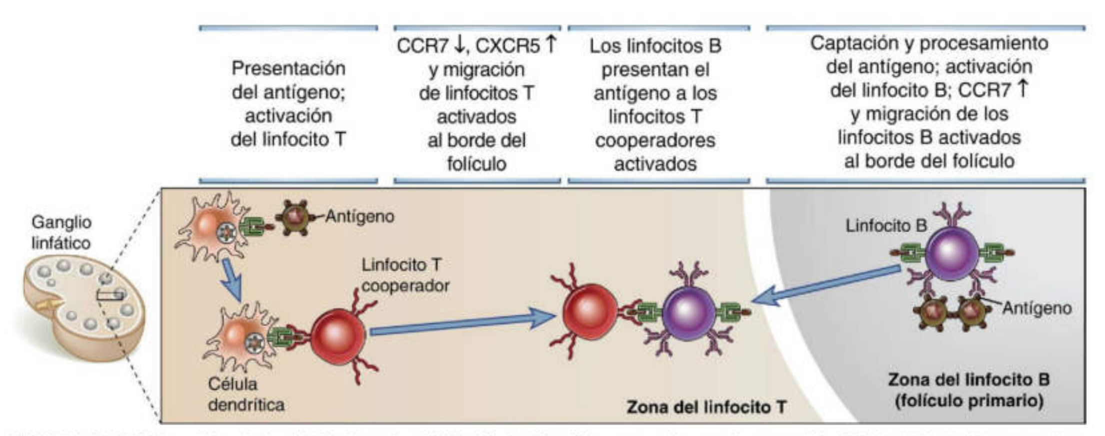



**FIGURA 12-8 Migración de los linfocitos B y de los linfocitos T cooperadores e interacción T-B.** Los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B, activados ambos por el antígeno, se mueven el uno hacia el otro en respuesta a las señales de las quimiocinas y entran en contacto junto al borde de los folículos primarios.

## Presentación del antígeno por los linfocitos B y efecto hapteno-transportador

***Los antígenos proteínicos que reconocen receptores para el antígeno específicos del linfocito B son interiorizados por endocitosis y procesados para generar péptidos que se unen a moléculas de la clase II del MHC y son presentados a los linfocitos T CD4⁺*** (fig. 12-9). Esta vía de la clase II del MHC de presentación del antígeno se describió con detalle en el capítulo 6. Los péptidos presentados por el linfocito B al linfocito T cooperador son los mismos péptidos que inicialmente activaron al linfocito T CD4⁺ virgen precursor cuando le fueron presentados por las células dendríticas en la zona de los linfocitos T. Debido a que el BCR reconoce un epítopo de la proteína natural con elevada afinidad, los linfocitos B ligan el antígeno y lo presentan con mucha mayor eficiencia (es decir, en concentraciones mucho menores) que otros linfocitos B que no son específicos frente al antígeno. Esta es la razón por la que los linfocitos B específicos frente a un antígeno responden preferentemente a ese antígeno, comparados con otras células. Un antígeno proteínico que desencadene una respuesta de linfocitos B dependiente de T usa, por tanto, al menos dos epítopos cuando activa linfocitos B específicos. Un linfocito B reconoce un epítopo en la superficie de la proteína natural con elevada especificidad y después libera un epítopo peptídico lineal interno de la proteína que se une a moléculas de la clase II del MHC y es reconocido por los linfocitos T cooperadores. Los anticuerpos que se secretan posteriormente suelen ser específicos frente a los determinantes tridimensionales del antígeno natural, porque la Ig de membrana en los linfocitos B es capaz de unirse a epítopos tridimensionales de las proteínas, y las células plasmáticas derivadas de esos linfocitos B secretan la misma Ig. Esta característica del reconocimiento del antígeno por los linfocitos B determina la especificidad fina de la respuesta de anticuerpos y es independiente del hecho de que los linfocitos T cooperadores reconozcan solo epítopos lineales de los péptidos procesados. De hecho, un solo linfocito B específico frente a un epítopo natural puede ligar e interiorizar por endocitosis una proteína y presentar múltiples complejos péptidos diferentes unidos a moléculas de la clase II del MHC a diferentes linfocitos T cooperadores, pero la respuesta de anticuerpos resultante sigue siendo específica de la proteína natural.

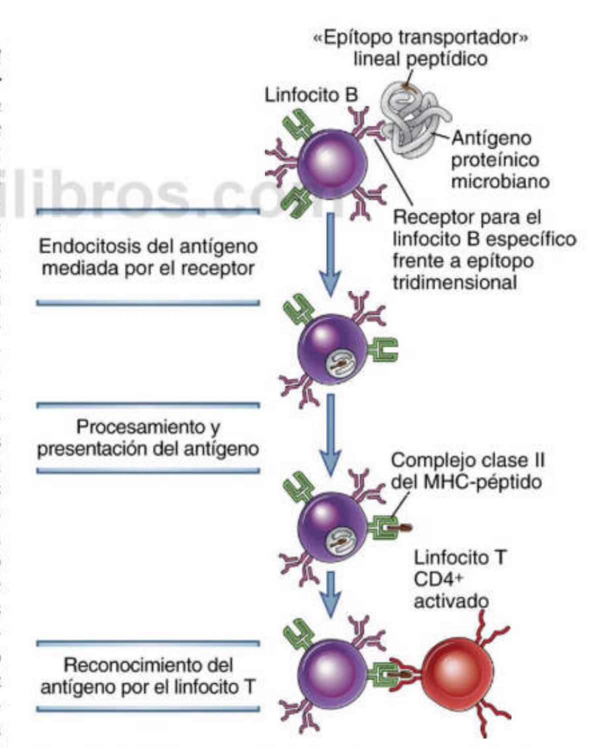



**FIGURA 12-9 Presentación del antígeno de los linfocitos B a los linfocitos T cooperadores.** Los antígenos proteínicos reconocidos por la Ig de membrana son interiorizados por endocitosis y procesados, y los fragmentos peptídicos se presentan asociados a moléculas de la clase II del MHC. Los linfocitos T cooperadores reconocen complejos MHC-péptido en los linfocitos B y después estimulan las respuestas del linfocito B. En las respuestas a conjugados hapteno-portador, el hapteno (el epítopo del linfocito B) es reconocido por un linfocito B específico, el conjugado se introduce por endocitosis, la proteína transportadora se procesa en el linfocito B y los péptidos del transportador (los epítopos del linfocito T) se presentan al linfocito T cooperador.

Los principios perfilados aquí para la colaboración entre los linfocitos T y B ayudan a explicar un fenómeno que se conoce como el **efecto hapteno-transportador.** El análisis de las respuestas de anticuerpos a los conjugados hapteno-transportador fue uno de los primeros métodos de demostración de cómo la presentación del antígeno por los linfocitos B contribuye al desarrollo de las respuestas inmunitarias humorales. Los haptenos, como el dinitrofenol, son sustancias químicas pequeñas que pueden unirse a anticuerpos específicos, pero no son inmunógenos por sí mismos. Si, sin embargo, unimos los haptenos a proteínas, que sirven de transportadores, los conjugados son capaces de inducir respuestas de anticuerpos contra los haptenos. Hay tres importantes características de las respuestas antihapteno de los anticuerpos frente a los conjugados hapteno-proteína. En primer lugar, tales respuestas requieren linfocitos B específicos frente al hapteno y linfocitos T cooperadores específicos frente a la proteína (transportador). En segundo lugar, para estimular una respuesta, el hapteno y el transportador deben estar unidos físicamente y no pueden administrarse por separado. En tercer lugar, la interacción está restringida por la clase II del MHC, es decir, que los linfocitos T cooperadores cooperan solo con los linfocitos B que expresan moléculas de la clase II del MHC idénticas a las implicadas en la activación inicial de los linfocitos T vírgenes por las células dendríticas. Todas estas características de las respuestas de anticuerpos frente a los conjugados hapteno-proteína pueden explicarse por las funciones presentadoras del antígeno de los linfocitos B. Los linfocitos B específicos frente al antígeno se unen al antígeno a través del determinante hapténico, interiorizan por endocitosis el conjugado hapteno-transportador y presentan los péptidos derivados de la proteína transportadora a los linfocitos T cooperadores específicos del transportador (v. fig. 12-9). De este modo, los dos linfocitos que cooperan reconocen diferentes epítopos del mismo complejo antigénico. El hapteno es responsable de la interiorización eficiente de la proteína transportadora en el linfocito B, lo que explica por qué el hapteno y el transportador deben estar unidos físicamente. La necesidad de una presentación asociada al MHC del antígeno para la activación del linfocito T es responsable de la restricción por el MHC de las interacciones entre los linfocitos T y B.

Las características de las respuestas humorales aclaradas por los conjugados hapteno-transportador se aplican a todos los antígenos proteínicos en los que los linfocitos B reconocen un determinante intrínseco, habitualmente un determinante tridimensional natural (y es, por tanto, análogo al hapteno), y en los que los linfocitos T cooperadores reconocen otro determinante, en forma de un péptido lineal asociado a la clase II del MHC (y es análogo al transportador que es la fuente del péptido). El efecto hapteno-transportador es la base del desarrollo de las vacunas de conjugados, que se expondrá más adelante en este capítulo.

## Papel de la interacción CD40L:CD40 en la activación del linfocito B dependiente del linfocito T

***Al activarse, los linfocitos T cooperadores expresan el ligando para el CD40 (CD40L), que se une a su receptor, el CD40, situado en los linfocitos B estimulados por el antígeno e induce la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, al principio en focos extrafoliculares y después en los centros germinales*** (fig. 12-10). El CD40 es un miembro de la superfamilia del receptor para el TNF (v. capítulo 10). Su ligando, el CD40L (CD154), es una proteína de membrana trimérica homóloga al TNF. El CD40 se expresa de forma constitutiva en los linfocitos B y el CD40L se expresa en la superficie de los linfocitos T cooperadores después de activarse gracias al antígeno y los coestimuladores. Cuando estos linfocitos T activados cooperadores interactúan físicamente con los linfocitos B presentadores del antígeno, el CD40L reconoce al CD40 en la superficie del linfocito B. La unión del CD40L al CD40 da lugar a una alteración en la estructura tridimensional de los trímeros de CD40 preformados, y esto induce la asociación de proteínas citosólicas llamadas TRAF (factores asociados al receptor para el TNF, del inglés *TNF receptor-associated factors*) con el dominio citoplásmico del CD40. Los TRAF reclutados por el CD40 inician cascadas enzimáticas que llevan a la activación y translocación nuclear de factores de transcripción, como el NF-κB y la AP-1, que en conjunto estimulan la proliferación del linfocito B y aumentan la síntesis y secreción de Ig. Los receptores para el TNF activan vías de transmisión de señales análogas (v. capítulo 7). La inducción

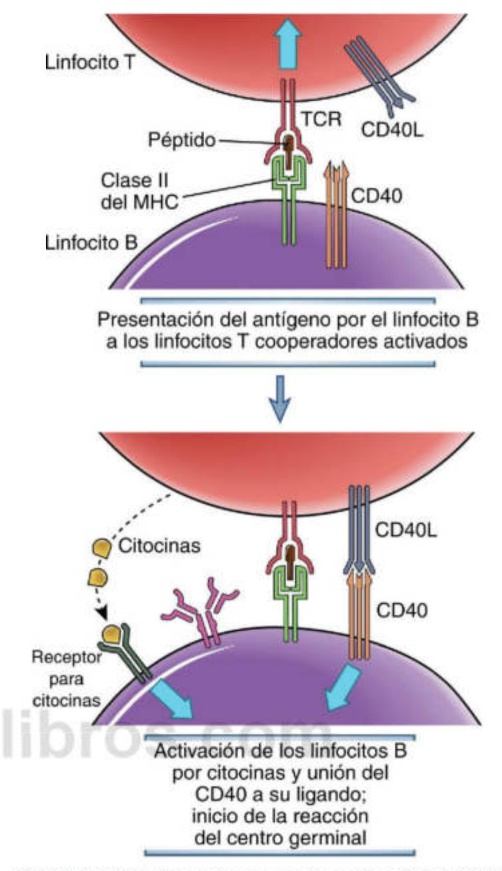



**FIGURA 12-10 Mecanismos de la activación del linfocito B mediada por el linfocito T cooperador.** Los linfocitos T cooperadores que se activan al reconocer los antígenos presentados por los linfocitos B expresan el CD40L, que se une al CD40 situado en los linfocitos B y estimula la proliferación y diferenciación del linfocito B. Las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores también contribuyen a las respuestas del linfocito B.

**TABLA 12-1 Respuestas del linfocito B extrafolicular y del centro germinal**

| Característica | Extrafolicular | Folicular/centro germinal |
|---|---|---|
| Localización | Cordones medulares de ganglios linfáticos y en uniones entre la zona del linfocito T y la pulpa roja del bazo | Folículos secundarios |
| Señales del CD40 | Requeridas | Requeridas |
| Ayuda de linfocito T especializado | Linfocitos T cooperadores extrafoliculares | Linfocitos $T_{FH}$ en el centro germinal |
| Expresión de AID | Sí | Sí |
| Cambio de clase | Sí, limitado | Sí, extenso |
| Hipermutación somática | Baja | Elevada |
| Afinidad del anticuerpo | Baja | Alta |
| Linfocitos B diferenciados en último estadio | Células plasmáticas de vida corta (vida de ~3 días) | Células plasmáticas de vida larga, que migran a la médula ósea o MALT, y células memoria |
| Factores de transcripción del linfocito B | Blimp-1 | Bcl-6 |

*AID*, citidina desaminasa inducida por la activación; *Bcl-6*, linfoma de linfocito B 6; *Blimp-1*, proteína 1 de maduración inducida por linfocito B; *MALT*, tejido linfático asociado a mucosa; *$T_{FH}$*, linfocito T cooperador folicular.
Adaptado de Vinuesa CG, Sanz I, Cook MC: Dysregulation of germinal centres in autoimmune disease, *Nature Reviews Immunology* 9:845-857, 2009.

de factores de transcripción inducidos por el CD40 se expondrá más adelante. En la activación de la célula dendrítica y del macrófago inducida por el linfocito T también participa la interacción del CD40L situado en los linfocitos T activados cooperadores con el CD40 situado en las células dendríticas y los macrófagos (v. capítulos 6 y 10).

Las mutaciones en el gen del CD40L dan lugar a una enfermedad llamada **síndrome de la hipergammaglobulinemia M ligada al X,** que se caracteriza por defectos en la producción de anticuerpos, el cambio de isotipo, la maduración de la afinidad y la generación de linfocitos B memoria en respuesta a antígenos proteínicos, así como una inmunidad celular defectuosa (v. capítulo 21). Se observan alteraciones análogas en los ratones con los genes del CD40 o del CD40L inactivados. Un virus ADN, llamado virus de Epstein-Barr (VEB), infecta a los linfocitos B humanos e induce su proliferación, lo que es interesante. Esto puede llevar a la inmortalización de las células y al desarrollo de linfomas. La cola citoplásmica de una proteína transformadora del VEB llamada LMP1 (proteína latente de la membrana 1, del inglés *latent membrane protein 1*) se asocia a las mismas moléculas TRAF que el dominio citoplásmico del CD40, y esto induce, en apariencia, la proliferación del linfocito B. De este modo, la LMP1 del VEB tiene una función homóloga a una molécula transmisora de señales fisiológica del linfocito B y el VEB ha usado aparentemente una vía normal de activación del linfocito B para su propio aprovechamiento, lo que promoverá la supervivencia y la proliferación de las células que el virus haya infectado.

Además de la activación de los linfocitos B a través del CD40L de los linfocitos T cooperadores, los linfocitos T cooperadores también secretan citocinas que contribuyen a las respuestas del linfocito B. Las funciones mejor definidas de las citocinas derivadas del linfocito T en las respuestas inmunitarias humorales se dan en el cambio de isotipo, que se describirá más adelante. También se ha implicado a varias citocinas en los primeros pasos de la proliferación y diferenciación del linfocito B, pero no está claro si alguna es realmente esencial para estas respuestas.

Después de la interacción inicial entre los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores en la interfaz entre el folículo y la zona del linfocito T, los linfocitos T cooperadores pueden activar después los linfocitos B en dos localizaciones diferentes, una fuera de los folículos en un foco extrafolicular, y el otro en los centros germinales de los folículos. La naturaleza de la respuesta del linfocito B difiere en estas localizaciones (tabla 12-1).

## Activación del linfocito B extrafolicular

***La activación del linfocito B en el foco extrafolicular proporciona una respuesta temprana de anticuerpos frente a los antígenos proteínicos y determina la formación de una respuesta de desarrollo más lento pero más eficaz en el centro germinal.*** Los focos extrafoliculares de la activación del linfocito B dependiente de T producen anticuerpos de afinidad baja que pueden circular y limitar la propagación de una infección. La respuesta extrafolicular también ayuda a generar linfocitos T cooperadores foliculares (linfocitos $T_{FH}$) que migran hacia el folículo y son necesarios para la formación del centro germinal. Algunos linfocitos B activados por el antígeno en el foco extrafolicular también vuelven al folículo, participan en la formación del centro germinal y sufren cambios que dan lugar a una respuesta de anticuerpos más potente y duradera. Cada uno de tales focos puede producir 100 a 200 células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En el bazo, los focos extrafoliculares surgen en las porciones externas de la vaina linfática periarteriolar rica en linfocitos T (PALS, del inglés *T cell-rich periarteriolar linfoid sheath*) o entre la zona del linfocito T y la pulpa roja, y estos cúmulos de células se llaman también focos PALS. Se observan focos dependientes de T similares en los cordones medulares de los ganglios linfáticos.

Los linfocitos B que se activan por los linfocitos T cooperadores por medio del CD40L en los focos extrafoliculares sufren un cambio de isotipo limitado. Las células secretoras de anticuerpos que se generan en los focos extrafoliculares, incluidos los plasmoblastos circulantes y las células plasmáticas tisulares, son en su mayor parte de vida corta, y estas células no adquieren la capacidad de migrar a lugares alejados como la médula ósea. La pequeña cantidad de anticuerpos producidos en estos focos puede contribuir a la formación de inmunocomplejos (que contienen antígeno, anticuerpo y

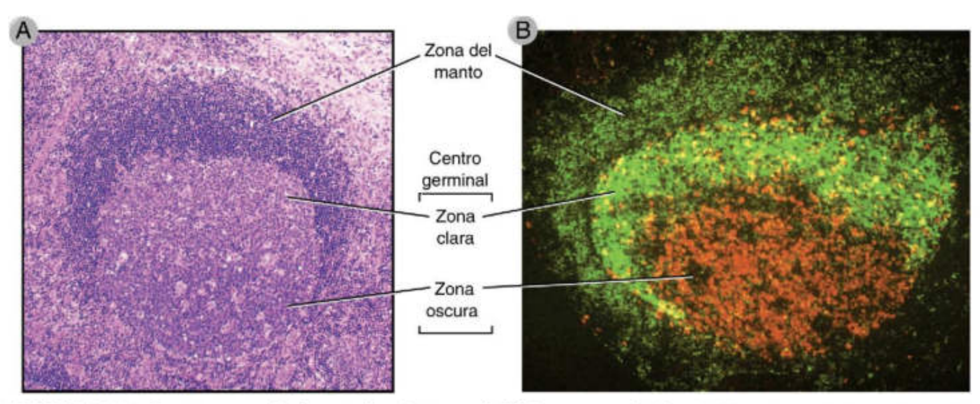



**FIGURA 12-11 Centros germinales en los órganos linfáticos secundarios. A.** El centro germinal está dentro del folículo y comprende una zona oscura basal y una zona clara adyacente. **B.** La zona clara contiene células dendríticas foliculares, que se tiñen con el anticuerpo anti-CD23 (verde), y la zona oscura contiene linfocitos B en proliferación, que se tiñen con anticuerpos anti-Ki67 (rojo), que detecta células en el ciclo celular. *(**A,** por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; **B,** modificado de Liu YJ, Johnson GD, Gordon J, MacLennan IC. Germinal centres in T-cell–dependent antibody responses.* Immunology Today *13:17-21. Copyright © 1992 con autorización de Elsevier.)*

quizás complemento), que quedan atrapados por las células dendríticas foliculares en los folículos linfáticos. Las células dendríticas foliculares liberan entonces quimiocinas, quizás en respuesta a los inmunocomplejos, que atraen a algunos (quizás solo uno o dos) linfocitos B activados del foco extrafolicular hacia el folículo para iniciar la reacción del centro germinal.



## La reacción del centro germinal

***Los acontecimientos característicos de las respuestas de anticuerpo dependientes del linfocito T cooperador, incluidos la maduración de la afinidad, el cambio de isotipo y la generación de células plasmáticas de vida larga y de linfocitos B memoria, ocurren principalmente en estructuras organizadas llamadas centros germinales que se crean dentro de los folículos linfáticos durante las respuestas inmunitarias dependientes de T.*** El desarrollo de centros germinales y el proceso complejo de diversificación génica de los linfocitos B activados y de supervivencia de los más capaces que tiene lugar en estos lugares se llama reacción del centro germinal.

Los centros germinales se producen unos 4-7 días después del inicio de una respuesta del linfocito B dependiente de T. En ese momento, algunos de los linfocitos B que se han activado en los focos extrafoliculares migran de nuevo al folículo y empiezan a proliferar con rapidez, formando una región distinta del folículo (fig. 12-11). Los morfólogos denominaron a esta región *centro germinal* porque creían que allí se generaban células nuevas, mucho antes de que se entendiera su significado funcional. Cada centro germinal completamente formado contiene células derivadas solo de uno o unos pocos clones de linfocitos B específicos frente al antígeno. Dentro del centro germinal hay una «zona oscura» llena de un cúmulo denso de linfocitos B que proliferan. Se calcula que el tiempo de duplicación de los linfocitos B en proliferación del centro germinal, también llamados centroblastos, es de 6 a 12 h, de manera que, en 5 días, un solo linfocito puede dar a una progenie de 5,000 células. La progenie de linfocitos B en proliferación en el centro germinal se compone de células más pequeñas, a veces llamados centrocitos, que se diferencian y sufren procesos de selección en la zona clara, que se describirán más adelante. Los linfocitos B en los centros germinales expresan un represor de la transcripción conocido como Bcl-6 (gen del linfoma del linfocito B 6, del inglés *B cell lymphoma gen 6*), cuya función se describirá más tarde cuando consideremos la regulación de la transcripción en el destino del linfocito B.

La arquitectura de los folículos linfáticos y la reacción del centro germinal dentro de los folículos dependen de la presencia de **células dendríticas foliculares** (FDC, del inglés *follicular dendritic cells*). Las FDC solo se encuentran en los folículos linfáticos y expresan receptores para el complemento (CR1, CR2 y CR3) y receptores para el Fc. Estas moléculas participan en la exhibición de antígenos para la selección de linfocitos B en el centro germinal, como se describirá más adelante. Las FDC no expresan moléculas de la clase II del MHC ni derivan de progenitores de la médula ósea. A pesar de su nombre, son diferentes de las células dendríticas que expresan la clase II del MHC, que capturan antígenos en los tejidos y los transportan a los órganos linfáticos, donde presentan péptidos a los linfocitos T. Los largos procesos citoplásmicos de las FDC forman una red alrededor de la cual se forman los centros germinales.

La reacción del centro germinal consta de pasos secuenciales (fig. 12-12). Los linfocitos B en proliferación se acumulan en la zona oscura del centro germinal, que no contiene FDC ni linfocitos T. La pequeña progenie que no se divide de linfocitos B migra a la zona clara adyacente, donde entran en contacto con los procesos de las abundantes FDC y forman también contactos íntimos con los linfocitos $T_{FH}$, y es ahí donde se producen acontecimientos selectivos. El anillo de linfocitos B vírgenes en el folículo, que rodea al centro germinal, se llama zona del manto.

La formación del centro germinal depende del CD40L situado en los linfocitos $T_{FH}$ que interactúa con el CD40 situado en los linfocitos B. Estas interacciones son cruciales para la proliferación del linfocito B, que es necesaria para la expansión de los linfocitos B en los centros germinales, y además para el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad. La formación del centro germinal es defectuosa en los seres humanos y en los ratones con defectos génicos del desarrollo

Activación de linfocitos B y migración al centro germinal

Proliferación del linfocito B

Mutación somática y maduración de la afinidad; cambio de isotipo

Salida de linfocitos B memoria y secretores de anticuerpos con afinidad alta

Linfocito B

Linfocito T cooperador

Centro germinal

Zona oscura

Zona clara

Célula dendrítica folicular

Linfocito $T_{FH}$

Linfocito B memoria

Célula plasmática

**FIGURA 12-12 La reacción del centro germinal en un ganglio linfático.** Los linfocitos B activados migran al folículo y proliferan, lo que forma la zona oscura del centro germinal. Estos linfocitos B sufren un cambio de isotipo extenso e hipermutación somática de los genes V de Ig, y migran hacia la zona clara, donde se encuentran con las células dendríticas foliculares que presentan el antígeno y con los linfocitos $T_{FH}$. Se selecciona a los linfocitos B con los receptores Ig de afinidad más alta para que sobrevivan y se diferencien en linfocitos secretores de anticuerpos o linfocitos B memoria. Las células secretoras de anticuerpos salen y residen en la médula ósea en forma de células plasmáticas de vida larga y los linfocitos B memoria entran en la reserva linfocítica recirculante.



o la activación del linfocito T o con mutaciones del CD40 o de su ligando, expuestos antes.

## La inducción de los linfocitos T cooperadores foliculares

***Al cabo de 4-7 días de la exposición al antígeno, los linfocitos B específicos frente al antígeno activados inducen a linfocitos T previamente activados a diferenciarse en linfocitos $T_{FH}$, que expresan cantidades elevadas del receptor para quimiocina CXCR5, son atraídos a los folículos linfáticos por el CXCL13, el ligando para CXCR5, y desempeñan funciones cruciales en la formación y función del centro germinal.*** Además del CXCR5, los linfocitos $T_{FH}$ expresan ICOS (coestimulador inducible), PD-1 (muerte programada 1), la citocina IL-21 y el factor de transcripción Bcl-6. Los linfocitos $T_{FH}$ tienen un fenotipo que les hace distintos a los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ de linfocitos T efectores descritos en el capítulo 10.

La diferenciación de los linfocitos $T_{FH}$ a partir de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes exige dos pasos: activación inicial por las células dendríticas presentadoras de antígeno y activación posterior por los linfocitos B (fig. 12-13). La elección entre un destino $T_H1$, $T_H2$ o $T_H17$ por un lado y un destino $T_{FH}$ por el otro depende en parte de la fuerza de la interacción inicial entre los complejos péptido-clase II del MHC en las células dendríticas y el receptor del linfocito T en los linfocitos T $CD4^+$ vírgenes. La activación fuerte del TCR por las células dendríticas induce la expresión del represor de la transcripción Bcl-6 y cantidades bajas de la cadena α del receptor para la

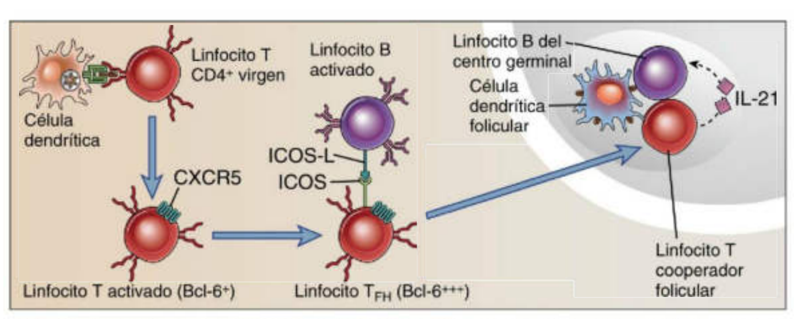



**FIGURA 12-13 Acontecimientos moleculares en la generación y función del linfocito T cooperador folicular.** La generación de los linfocitos $T_{FH}$ requiere la activación secuencial de los linfocitos T, primero por las células dendríticas y después por los linfocitos B activados. Los linfocitos $T_{FH}$ diferenciados migran hacia los centros germinales, donde activan a los linfocitos B.

IL-2 (IL-2R) situado en los linfocitos T CD4+. Esta expresión inicial de cantidades moderadas de Bcl-6 combinada con señales débiles procedentes del IL-2R inhibe la adquisición de un destino $T_H1$, $T_H2$ o $T_H17$. Algunos de estos linfocitos T activados empiezan a expresar CXCR5. La diferenciación de los linfocitos $T_{FH}$ se completa con la activación de los linfocitos $T_{FH}$ nacientes por los linfocitos B activados. Se sabe que varias de las moléculas situadas en los linfocitos B y en los linfocitos T cooperadores desempeñan funciones clave en la generación de los linfocitos $T_{FH}$. El coestimulador ICOS, que está relacionado con el CD28 y se expresa en los linfocitos $T_{FH}$, es esencial para la reacción del centro germinal. La interacción entre ICOS y el ligando de ICOS en los linfocitos B activados promueve la diferenciación de los linfocitos T en linfocitos $T_{FH}$. Las interacciones entre los linfocitos B activados y los linfocitos T cooperadores están mediadas por integrinas y por miembros de la familia SLAM de coestimuladores. Una molécula transmisora de señales que se asocia a estas proteínas de la familia SLAM en los linfocitos $T_{FH}$ se llama SAP, y las señales de SAP estabilizan la expresión de reguladores de la transcripción, en particular de Bcl-6, que son necesarios para el desarrollo del linfocito $T_{FH}$. SAP está mutado en los pacientes con una enfermedad conocida como síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, que se asocia a defectos en las respuestas de anticuerpos y de linfocitos T citotóxicos (v. capítulo 21).

La citocina definidora de los linfocitos $T_{FH}$ es la IL-21. Esta citocina es necesaria para el desarrollo del centro germinal y contribuye a la generación de células plasmáticas en la reacción del centro germinal. La IL-21 secretada por los linfocitos $T_{FH}$ también facilita la selección del linfocito B en el centro germinal B y la diferenciación de los linfocitos B activados en plasmoblastos. Además de la IL-21, los linfocitos $T_{FH}$ secretan otras citocinas, como el IFN-γ o la IL-4, y probablemente también pequeñas cantidades de IL-17, y todas estas citocinas participan en el cambio de isotipo.

Los linfocitos $T_{FH}$ desempeñan varias funciones importantes en la activación y diferenciación de los linfocitos B en la reacción del centro germinal. Estas funciones dependen de varias señales, como la de ICOSL, CD40L e IL-21, y se expondrán con detalle a continuación.

## Cambio de isotipo (clase) de cadena pesada

***En las respuestas dependiente de T, parte de la progenie de linfocitos B activados que expresan IgM e IgD sufre el cambio de isotipo (clase) de cadena pesada y produce anticuerpos con cadenas pesadas de diferentes clases, como γ, α y ε*** (fig. 12-14). Algunos cambios de isotipo ocurren en los linfocitos B en los focos extrafoliculares, dirigidos por los linfocitos T cooperadores extrafoliculares, pero muchos más ocurren en los centros

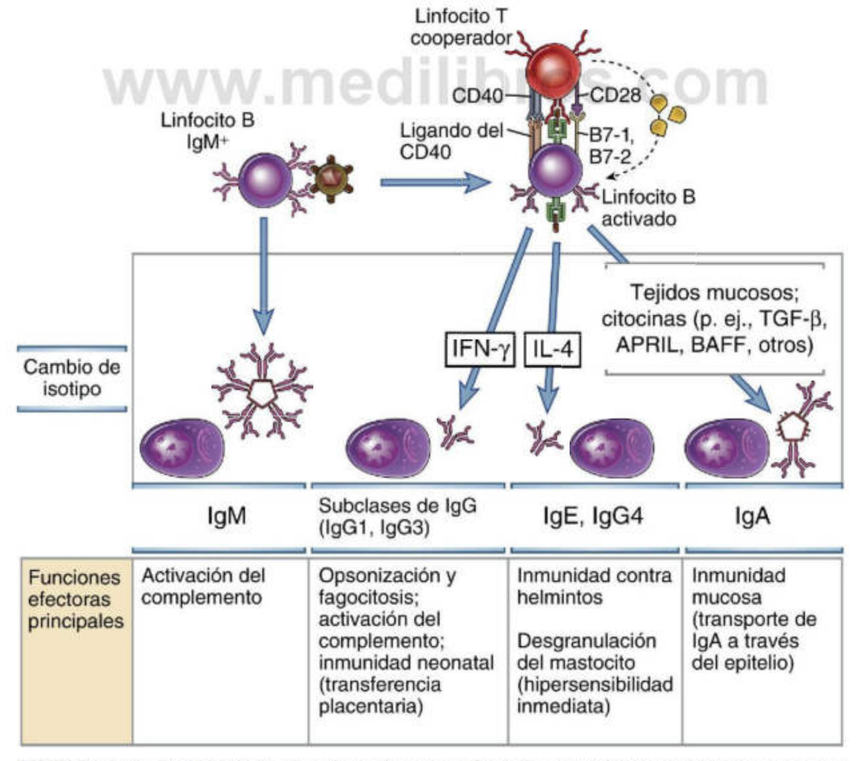



**FIGURA 12-14 Cambio de isotipo de cadena pesada de Ig.** Los linfocitos B activados por las señales del linfocito T cooperador (CD40L, citocinas) presentan un cambio a isotipos de Ig diferentes, que median distintas funciones efectoras. Se muestran ejemplos seleccionados de isotipos cambiados. La función del IFN-γ en la dirección del cambio de isotipo específico se ha establecido solo en los roedores.

germinales, dirigidos por los linfocitos $T_{FH}$. La capacidad de los linfocitos B de producir diferentes isotipos de anticuerpo proporciona una plasticidad notable a las respuestas inmunitarias humorales, al generar anticuerpos que realizan funciones efectoras diferentes y que participan en la defensa contra diferentes tipos de microorganismos infecciosos. Los linfocitos B cambian los isotipos de los anticuerpos que producen modificando las regiones constantes de las cadenas pesadas pero no la especificidad de los anticuerpos (que determinan las regiones variables). A continuación se describen los mecanismos moleculares responsables del cambio de las regiones constantes de la cadena pesada.

***El cambio de isotipo en la respuesta a diferentes tipos de microbios está regulado por citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores activados por estos microbios.*** El IFN-γ induce en el linfocito B el cambio a la IgG (mejor estudiado en ratones) y la IL-4 induce el cambio a la IgE. La respuesta a muchos virus y bacterias intracelulares implica la producción de anticuerpos IgG, que bloquean la entrada de los microbios en las células del anfitrión y también promueven la fagocitosis en los macrófagos. Los virus y muchas bacterias activan los linfocitos T cooperadores del subgrupo $T_H1$, que producen la citocina IFN-γ y también induce probablemente a los linfocitos $T_{FH}$ para que produzcan cantidades aumentadas de IFN-γ. La respuesta humoral frente a muchos parásitos helmínticos está dirigida principalmente por los anticuerpos IgE, que participan en la eliminación mediada por el eosinófilo y el mastocito de los helmintos (v. capítulos 13 y 16); los anticuerpos IgE también median las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas) (v. capítulo 20). Los helmintos influyen probablemente en la diferenciación $T_{FH}$ e inducen a estos linfocitos T cooperadores a producir citocinas del tipo $T_H2$ durante la reacción del centro germinal.

Además, los linfocitos B de diferentes zonas anatómicas cambian a isotipos diferentes, en parte por las citocinas producidas en estos lugares. En concreto, los linfocitos B en los tejidos mucosos cambian a la IgA, que es la clase de anticuerpo que mejor se transporta a través de epitelio a las secreciones mucosas, donde defiende contra los microbios que tratan de entrar a través del epitelio (v. capítulo 14). El cambio a la IgA lo estimula el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), que producen muchos tipos celulares, incluidos los linfocitos T cooperadores, en los tejidos mucosos y de otros tipos. Las citocinas de la familia del TNF, BAFF y APRIL también estimulan el cambio a la IgA. Como estas citocinas las producen las células mielocíticas, pueden estimular las respuestas IgA sin la ayuda del linfocito T. Algunos sujetos que heredan versiones mutadas del gen *TACI*, que codifica un receptor para estas citocinas, tienen una deficiencia selectiva en la producción de IgA (v. capítulo 21).

***Las señales del CD40 trabajan junto con las citocinas para inducir el cambio de isotipo.*** La unión del CD40 a su ligando induce la enzima desaminasa inducida por la activación (AID, del inglés *activation-induced deaminase*), que, como veremos después, es crucial para el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad. La necesidad de las señales del CD40 y de la AID para promover el cambio de isotipo en los linfocitos B está muy bien estudiada mediante análisis de ratones y seres humanos que carecen del CD40, su ligando o AID. En todos estos casos, la respuesta de anticuerpos a los antígenos proteínicos está dominada por los anticuerpos IgM, y hay un cambio limitado a otros isotipos.

***El mecanismo molecular de cambio de isotipo es un proceso llamado recombinación para el cambio, en el que el ADN de la cadena pesada de la Ig en los linfocitos B se corta y recombina de tal modo que un exón VDJ formado previamente que codifica el dominio V se coloca junto a una región C situada en sentido 3', y se elimina el ADN intermedio*** (fig. 12-15). Esta recombinación del ADN afecta a secuencias de nucleótidos llamadas regiones de cambio, que se localizan en los intrones entre los segmentos J y C en los extremos 5' de cada *locus* $C_H$, que no sean del gen δ. Las regiones de cambio tienen una longitud de 1 a 10 kilobases, contienen numerosas repeticiones en tándem de secuencias de ADN ricas en GC y se encuentran en sentido 5' a cada gen de cadena pesada. En sentido 5' a cada región de cambio hay un pequeño exón llamado exón I (por iniciador de la transcripción) precedido de un promotor de la región I. Las señales de las citocinas y del CD40 inducen la transcripción de un promotor particular de la región I que lee a través del exón I, la región de cambio y los exones $C_H$ adyacentes. Estos transcriptos se conocen como transcriptos en línea germinal. No se traducen en proteínas pero son necesarios para que prosiga el cambio de isotipo. Los transcriptos en línea germinal se encuentran en el *locus* $\mu$ y los *loci* de cadena pesada situados en sentido 3' al cual se induce a cambiar en un linfocito B activado. En cada región de cambio que participa, el transcripto de línea germinal facilita la generación de roturas en el ADN bicatenario, como se describirá más adelante. La rotura del ADN en la región de cambio situada en sentido 5' ($\mu$) se une a la rotura en la región de cambio seleccionada en sentido 3'. Como resultado de ello, el exón VDJ reordenado justo en sentido 5' a la región de cambio $\mu$ en el linfocito B productor de IgM se recombina con el gen de la cadena pesada de la Ig localizado inmediatamente después de la región de cambio en sentido 3' con la transcripción activa. Las citocinas determinan qué región $C_H$ se transcribirá en línea germinal. Por ejemplo, la IL-4 induce la transcripción en línea germinal a través del *locus* $I_\varepsilon$-$S_\varepsilon$-$C_\varepsilon$ (v. fig. 12-15). Esto lleva primero a la producción de transcriptos de ε en línea germinal en un linfocito B que exprese IgM, y después a la recombinación de la región de cambio $S_\mu$ con la región de cambio $S_\varepsilon$. El ADN situado en medio se pierde y el exón VDJ queda entonces adyacente a $C_\varepsilon$. El resultado final es la producción de IgE con el mismo dominio V que la IgM original producida por ese linfocito B.

La enzima clave requerida para el cambio de isotipo (y maduración de la afinidad, descrita más adelante) es la **desaminasa inducida por la activación (AID).** Ya se ha mencionado que la expresión de AID la activan, sobre todo, las señales del CD40 desde las células $T_{FH}$. La enzima desamina a las citosinas en plantillas de ADN bicatenario convirtiendo las citosinas (C) en uracilos (U) (fig. 12-16). Las regiones de cambio son ricas en bases G y C, y los transcriptos de la región de cambio tienden a formar híbridos ADN-ARN estables que afectan a la cadena codificadora (arriba) del ADN, lo que libera así la cadena inferior o no codificadora, que forma un asa de ADN unicatenario llamada asa R. El asa R es donde un gran número de C en la secuencia de cambio del ADN se convierten en U por la acción de la AID. Una enzima llamada uracilo N-glucosilasa elimina los U, dejando lugares abásicos. La endonucleasa ApeI y, probablemente, otras endonucleasas escinden estos lugares abásicos, lo que genera una muesca en cada posición. Algunas muescas se generan en la cadena superior y de forma dependiente de

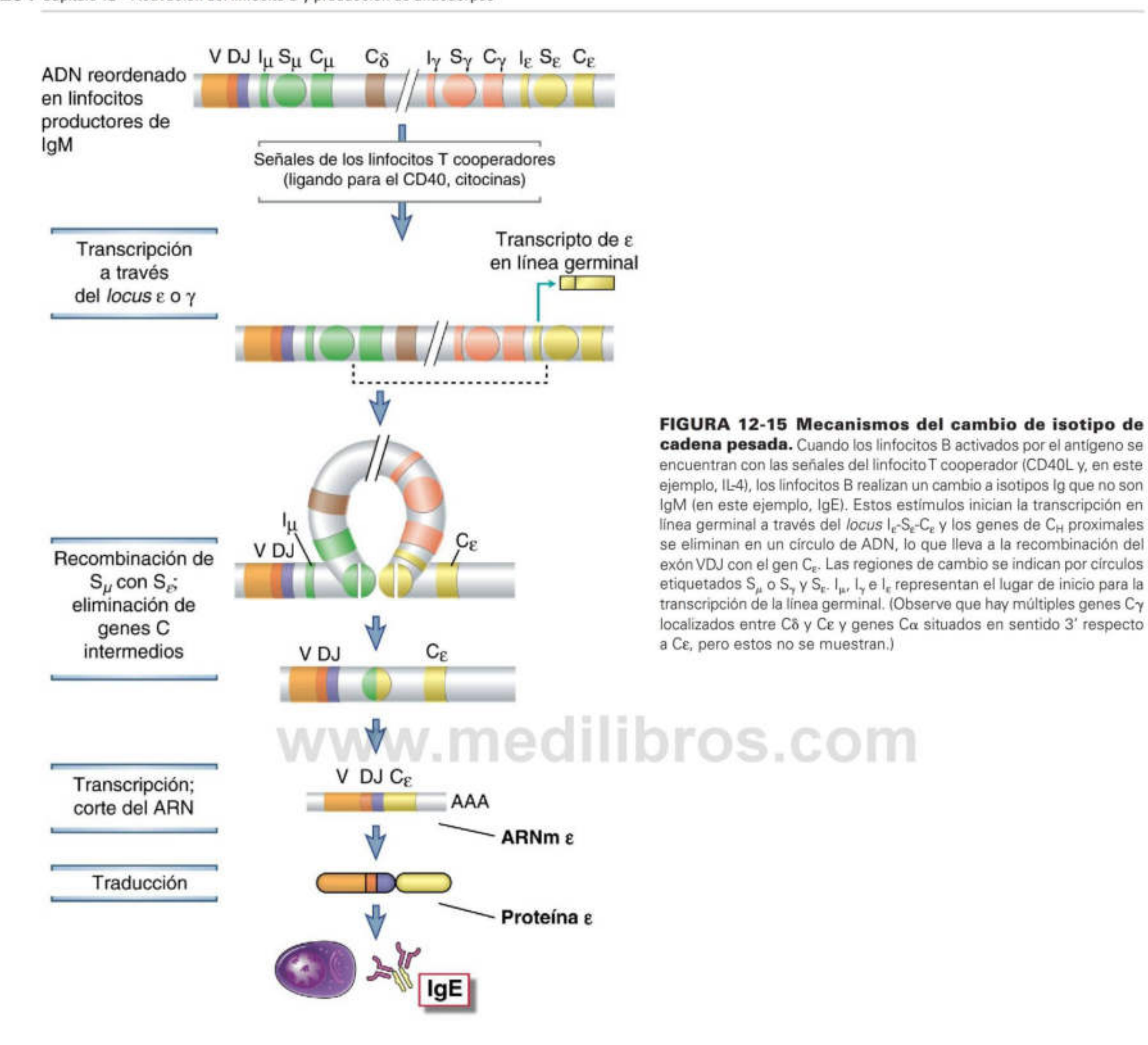



**FIGURA 12-15 Mecanismos del cambio de isotipo de cadena pesada.** Cuando los linfocitos B activados por el antígeno se encuentran con las señales del linfocito T cooperador (CD40L y, en este ejemplo, IL-4), los linfocitos B realizan un cambio a isotipos Ig que no son IgM (en este ejemplo, IgE). Estos estímulos inician la transcripción en línea germinal a través del *locus* $I_\varepsilon$-$S_\varepsilon$-$C_\varepsilon$ y los genes de $C_H$ proximales se eliminan en un círculo de ADN, lo que lleva a la recombinación del exón VDJ con el gen $C_\varepsilon$. Las regiones de cambio se indican por círculos etiquetados $S_\mu$ o $S_\gamma$ y $S_\varepsilon$. $I_\mu$, $I_\gamma$ e $I_\varepsilon$ representan el lugar de inicio para la transcripción de la línea germinal. (Observe que hay múltiples genes Cγ localizados entre Cδ y Cε y genes Cα situados en sentido 3′ respecto a Cε, pero estos no se muestran.)



AID, pero está menos claro cómo ocurre. Las muescas en las dos cadenas contribuyen a las roturas en la doble cadena en la región $S_\mu$ y en la región de cambio situada en sentido 3′ que participa en un acontecimiento de cambio de isotipo particular. Las roturas bicatenarias en las dos regiones de cambio se unen (reparan) usando la maquinaria implicada en la reparación de roturas de la doble cadena mediante una unión de extremos no homóloga. En este proceso, el ADN situado entre las dos regiones de cambio se elimina, y el resultado neto es que la región V reordenada se sitúa adyacente a una nueva región constante.

## Maduración de la afinidad: mutación somática de los genes de Ig y selección de linfocitos B de afinidad alta

***La maduración de la afinidad es el proceso que lleva a una mayor afinidad de los anticuerpos por un antígeno particular a medida que la respuesta humoral dependiente de T progresa y es el resultado de la mutación somática de los genes de Ig seguida de la supervivencia selectiva de los linfocitos B productores de los anticuerpos con las mayores afinidades.*** El proceso de maduración de la afinidad genera anticuerpos con una capacidad creciente de unirse a antígenos y, por ello, neutralizan y eliminan microbios de forma más eficiente (fig. 12-17). Los linfocitos T cooperadores y las interacciones CD40:CD40L son necesarias para iniciar la mutación somática y, como resultado de ello, la maduración de la afinidad se observa solo en las respuestas de anticuerpos frente a antígenos proteínicos dependientes de T.

***En los linfocitos B en proliferación del centro germinal de la zona oscura, los genes V de Ig sufren mutaciones puntuales con una frecuencia sumamente alta.*** Se calcula que esta frecuencia es de 1 cada $10^3$ pares de bases del gen V por división celular, que es unos miles de veces superior a la frecuencia

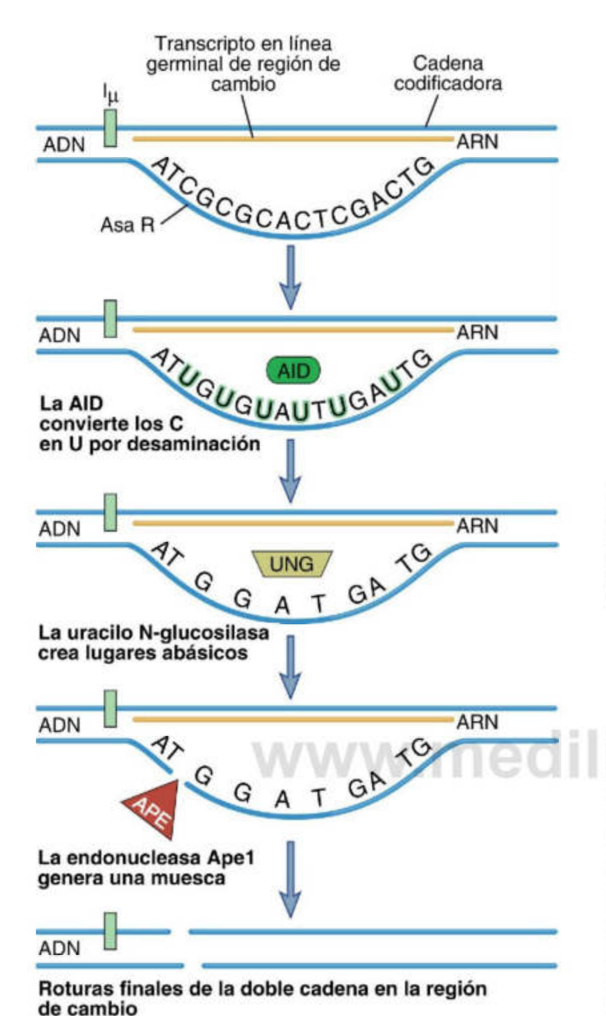



**FIGURA 12-16 Mecanismo por el cual la AID y la transcripción en línea germinal colaboran para generar roturas bicatenarias en las regiones de cambio.** Los transcriptos en línea germinal forman híbridos de ADN-ARN en la región de cambio y desaminan los nucleótidos C para generar nucleótidos U en el ADN unicatenario. La uracilo N-glucosilasa (UNG) elimina nucleótidos U para generar lugares abásicos donde la endonucleasa Apel cree muescas que lleven a roturas de la doble cadena.

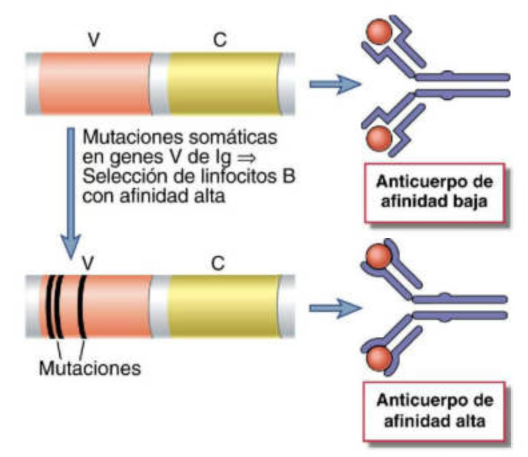



**FIGURA 12-17 Generalidades sobre la maduración de la afinidad.** Al principio de la respuesta inmunitaria se producen anticuerpos de afinidad baja. Durante la reacción del centro germinal, la mutación somática de genes V de Ig y la selección de linfocitos B con receptores de afinidad alta para el antígeno dan lugar a la producción de anticuerpos con elevada afinidad por el antígeno.

de mutaciones espontáneas en otros genes de mamíferos. Por esta razón, la mutación en los genes V de Ig se llama también **hipermutación somática**. Los genes V de cadenas pesadas y ligeras expresadas en cada linfocito B contienen un total de unos 700 nucleótidos; esto implica que se acumularán mutaciones en regiones V expresadas a una frecuencia media de casi una por división celular. Las mutaciones del gen V de Ig continúan ocurriendo en la progenie de linfocitos B. Como resultado de ello, cualquier clon de linfocitos B puede acumular más y más mutaciones durante su vida en el centro germinal. Se calcula que, como consecuencia de las mutaciones somáticas, las secuencias de nucleótidos de los anticuerpos IgG derivados de un clon de linfocitos B pueden divergir como mucho en un 5% de la secuencia original en línea germinal. Esto se traduce habitualmente hasta en 10 sustituciones de aminoácidos. Son notables varias características de estas mutaciones. En primer lugar, las mutaciones se agrupan en las regiones V, sobre todo en las regiones determinantes de la complementariedad que se unen al antígeno (fig. 12-18). En segundo lugar, hay muchas más mutaciones en los anticuerpos IgG que en los IgM. En tercer lugar, la presencia de mutaciones se correlaciona con afinidades crecientes de los anticuerpos hacia el antígeno que indujo la respuesta.

Los mecanismos que subyacen a la mutación somática en los genes de Ig se conocen parcialmente. Está claro que el exón VDJ de Ig reordenado se hace muy sensible a las mutaciones, lo que indica una mayor propensión de esta región a factores ligadores del ADN que identifican la mutación en regiones V reordenadas. La enzima AID, que se expuso antes en el contexto del cambio de isotipo, desempeña un papel esencial en la maduración de la afinidad. La actividad de la ADN-desaminasa convierte los C en U en los puntos calientes para la mutación. Los U pueden cambiarse a T cuando se produce la replicación del ADN, lo que genera un tipo frecuente de mutación C a T, o la uracilo N-glucosilasa puede eliminar el U y se repara así el lugar abásico mediante un proceso que tiende al error, lo que genera finalmente sustituciones con cada uno de los cuatro nucleótidos de ADN en cada lugar de desaminación de la citidina inducida por la AID. Estos procesos de reparación tendentes al error extienden las mutaciones a otros nucleótidos, además de las C a las que se dirige la AID.

El estímulo repetido de los antígenos proteínicos dependientes del linfocito T lleva a un número creciente de mutaciones en los genes de Ig de los linfocitos B específicos

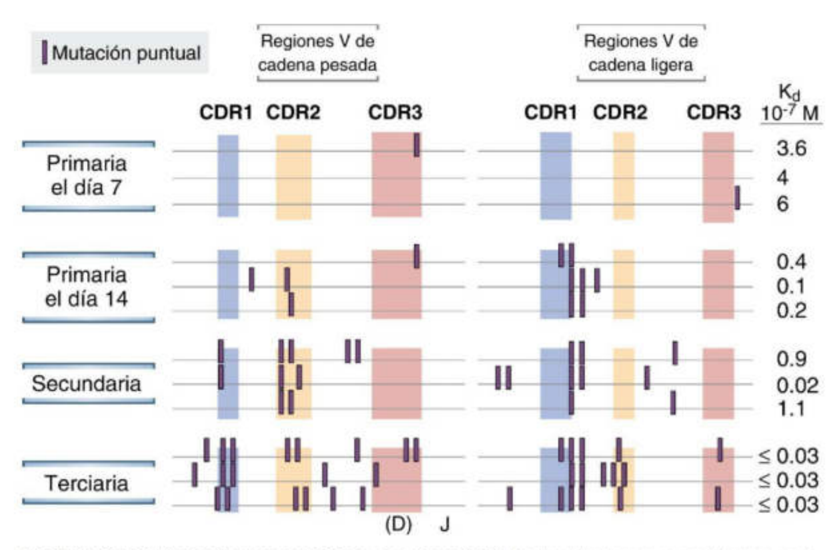



**FIGURA 12-18 Mutaciones somáticas en genes V de Ig.** Los hibridomas se produjeron a partir de células esplénicas de ratones inmunizados 7 o 14 días antes con un hapteno, la oxazolona, acoplada a una proteína, y de células esplénicas obtenidas después de inmunizaciones secundaria y terciaria con el mismo antígeno. Se aislaron los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales específicos frente a la oxazolona y se determinaron las secuencias de nucleótidos de los genes V que codifican las cadenas pesada y ligera de Ig. Las mutaciones en los genes V aumentan con el tiempo tras la inmunización y con las inmunizaciones repetidas, y se agrupan en las regiones determinantes de la complementariedad (CDR). La localización del CDR3 en las cadenas pesadas es aproximada. Las afinidades de los anticuerpos producidos también tienden a aumentar con más mutaciones, como indican las constantes de disociación ($K_d$) menores de la unión al hapteno. *(Modificado de Berek C, Milstein C. Mutation drift and repertoire shift in maturation of the immune response.* Immunological Reviews *96:23-41, 1987, Blackwell Publishing.)*

del antígeno del centro germinal. Algunas de estas mutaciones son probablemente útiles, porque generarán anticuerpos con elevada afinidad. Sin embargo, muchas de las mutaciones pueden dar lugar a una declinación o incluso a la pérdida de la unión al antígeno. Por tanto, el siguiente y crucial paso en el proceso de maduración de la afinidad es la selección de los linfocitos B con mayor afinidad y más útiles, un tipo de selección natural darwiniana que asegura la supervivencia de los mejores linfocitos B (los más capaces en términos de unión al antígeno).

***A los linfocitos B que se unen a los antígenos en los centros germinales con afinidad alta se les selecciona para que sobrevivan*** (fig. 12-19). La respuesta temprana al antígeno da lugar a la producción de anticuerpos, algunos de los cuales forman complejos con antígenos residuales y pueden activar al complemento. Las células dendríticas foliculares expresan receptores para la porción Fc de los anticuerpos y para los productos de activación del complemento, como C3b y C3d. Estos receptores se unen a antígenos que forman complejos con anticuerpos, y los muestran, y a productos del complemento. El antígeno también puede mostrarse en su forma libre en el centro germinal. Mientras tanto, los linfocitos B del centro germinal que han sufrido la mutación somática migran a la zona más clara rica en FDC del centro germinal. Estos linfocitos B mueren por apoptosis, a no ser que el reconocimiento del antígeno los reclute. Los linfocitos B con receptores de afinidad alta por el antígeno son los más capaces de unirse al antígeno cuando está presente en bajas concentraciones, y estos linfocitos B sobreviven preferentemente gracias a varios mecanismos. Primero, el propio reconocimiento del antígeno induce la expresión de proteínas antiapoptósicas de la familia del Bcl-2. Segundo, los linfocitos B de afinidad alta interiorizarán por endocitosis preferentemente y presentarán el antígeno e interactúan con el número limitado de linfocitos $T_{FH}$ en el centro germinal. Estos linfocitos T cooperadores pueden generar señales a través del CD40L para promover la supervivencia de los linfocitos B con los que interactúan. Tercero, algunos linfocitos $T_{FH}$ expresan el ligando de Fas, que puede reconocer el receptor mortal Fas en los linfocitos B del centro germinal y enviar una señal apoptósica. Los linfocitos B de afinidad alta, que son los más capaces de reconocer y responder al antígeno, pueden activar inhibidores endógenos de Fas cuando sus BCR reconocen al antígeno y así protegerse de la muerte mientras que los linfocitos B de afinidad baja mueren.

A medida que se producen más anticuerpos, se elimina más antígeno y queda menos disponible en los centros germinales. Por tanto, los linfocitos B, que serán capaces de unirse específicamente a este antígeno y de ser rescatados de la muerte, necesitan expresar receptores para el antígeno con una afinidad cada vez mayor por el antígeno. Como resultado de ello, a medida que progresa la respuesta de anticuerpos a un antígeno, los linfocitos B que se seleccionan para sobrevivir en los centros germinales producen Ig con una afinidad cada vez mayor por el antígeno. Este proceso de selección da lugar a la maduración de la afinidad del anticuerpo. Como la mutación somática también genera muchos linfocitos B, que no expresan receptores de afinidad

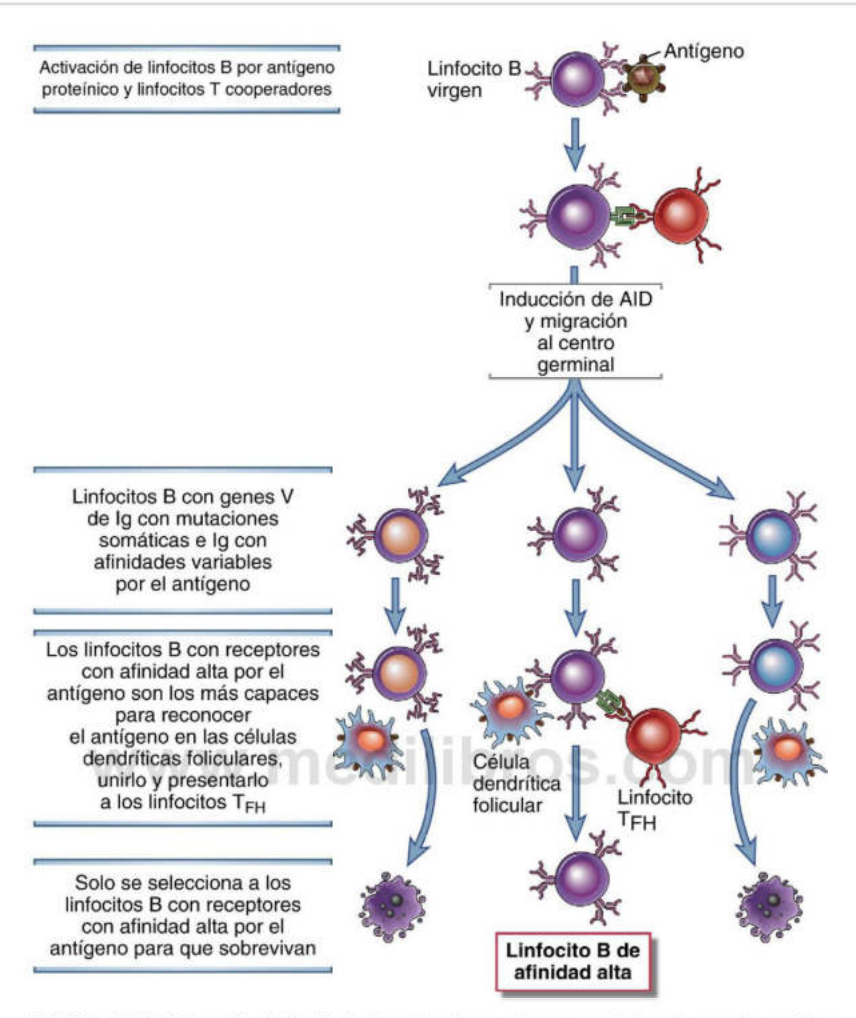



**FIGURA 12-19 Selección de los linfocitos B en los centros germinales.** La mutación somática de los genes V en los linfocitos B del centro germinal genera anticuerpos con diferentes afinidades frente al antígeno. Es necesaria la unión de los linfocitos B al antígeno mostrado en las células dendríticas foliculares para rescatar a los linfocitos B de la muerte celular programada. Los linfocitos B también pueden presentar el antígeno a los linfocitos $T_{FH}$ del centro germinal, lo que promueve la supervivencia del linfocito B. Los linfocitos B con la mayor afinidad por el antígeno tendrán una ventaja selectiva en cuanto a la supervivencia, ya que la cantidad de antígeno disponible disminuye durante una respuesta inmunitaria. Esto lleva a un incremento medio de la afinidad de los anticuerpos por el antígeno a medida que la respuesta inmunitaria humoral progresa.



alta por el antígeno y no pueden, por tanto, ser seleccionados para sobrevivir, los centros germinales son lugares de una tremenda apoptosis.

La mutación somática se produce en la parte basal de la zona oscura de los centros germinales en los linfocitos B llamados centroblastos, que contienen AID nuclear, y estas células mutadas pueden entrar en el ciclo celular repetidamente entre la parte basal de la zona oscura y la parte apical de la zona clara, donde se diferencian en linfocitos T con formas distintas llamados centrocitos. Finalmente, el antígeno puede seleccionar en la zona clara a los centrocitos con afinidad alta con la ayuda de los linfocitos $T_{FH}$ y pueden sufrir un cambio de isotipo adicional. Las células seleccionadas se diferencian en linfocitos B memoria o en precursores secretores de anticuerpos de afinidad alta de células plasmáticas que salen del centro germinal.

Las roturas del ADN asociadas a la hipermutación somática y el cambio de isotipo determinan las condiciones para las translocaciones cromosómicas de varios oncogenes en los *loci* de los genes de Ig, lo que produce tumores de linfocitos B (linfomas). Esto explica por qué se desarrollan muchos linfomas a partir de los linfocitos B del centro germinal. Los centros germinales también pueden contribuir a la patogenia de la autoinmunidad si la mutación somática impulsa a un clon de linfocitos B en el centro germinal a hacerse muy autorreactivo.

## Diferenciación del linfocito B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos

***Las células plasmáticas son linfocitos B diferenciados en su último estadio y con una forma diferente comprometidos en la producción de anticuerpos abundantes*** (v. capítulo 2). Se generan tras la activación de los linfocitos B a través de señales del BCR, el CD40, el TLR y otros receptores como los receptores para citocinas.

Hay dos tipos de células plasmáticas.

- Las células plasmáticas de vida corta se generan durante las respuestas independientes de T y pronto durante las respuestas dependientes de T en los focos de linfocitos B extrafoliculares, descritos antes. Estas células suelen encontrarse en órganos linfáticos secundarios y en tejidos extralinfáticos periféricos.
- Las células plasmáticas de vida larga se generan en respuestas del centro germinal dependientes de T frente a antígenos proteínicos. Las señales del receptor del linfocito B para el antígeno y la IL-21 cooperan para generar células plasmáticas y sus precursores, llamados **plasmoblastos.** Los plasmoblastos se encuentran sobre todo en la circulación, donde pueden identificarse como células secretoras de anticuerpos que no expresan el CD20, un marcador de los linfocitos B maduros. Los plasmoblastos generados en los centros germinales entran en la circulación y se alojan en la médula ósea donde se diferencian en células plasmáticas de vida larga. Estas células plasmáticas se mantienen gracias a citocinas de la familia BAFF que se unen a un receptor de la membrana de la célula plasmática llamado BCMA, lo que permite a la célula sobrevivir durante períodos largos, a menudo durante toda la vida del anfitrión. Unas 2 o 3 semanas después de la inmunización con un antígeno dependiente de T, la médula ósea se convierte en un lugar importante de producción de anticuerpos. Las células plasmáticas de la médula ósea pueden continuar secretando anticuerpos durante meses o incluso años después de que el antígeno ya no esté presente. Estos anticuerpos pueden proporcionar protección inmediata si hay un encuentro posterior con el antígeno. Se calcula que casi la mitad del anticuerpo en la sangre de un adulto sano lo producen las células plasmáticas de vida larga y es específico frente a antígenos que se encontraron en el pasado. Los anticuerpos secretados entran en la circulación y en las secreciones mucosas, pero las células plasmáticas maduras no recirculan.

***La diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos implica alteraciones estructurales importantes de los componentes del retículo endoplásmico y de la vía secretora, y un aumento de la producción de Ig, así como un cambio en las cadenas pesadas de Ig de la forma membranaria a la secretada.*** La célula aumenta de tamaño de forma llamativa, y la relación entre el área del citoplasma y la del núcleo observadas con un microscopio (v. fig. 2-8) también sufre un incremento notable. El retículo endoplásmico se hace llamativo, y la célula se transforma en una célula secretora que se parece poco o nada a un linfocito B. Muchas de estas alteraciones son más llamativas en la transición del plasmoblasto a la célula plasmática madura.

El cambio en la producción de Ig de la forma membranaria (característica de los linfocitos B) a la forma secretada (en las células plasmáticas) es el resultado de cambios en el carboxilo terminal de la cadena pesada de Ig (fig. 12-20). Por ejemplo, en la $\mu$ de membrana, al $C_\mu4$ le sigue un espaciador

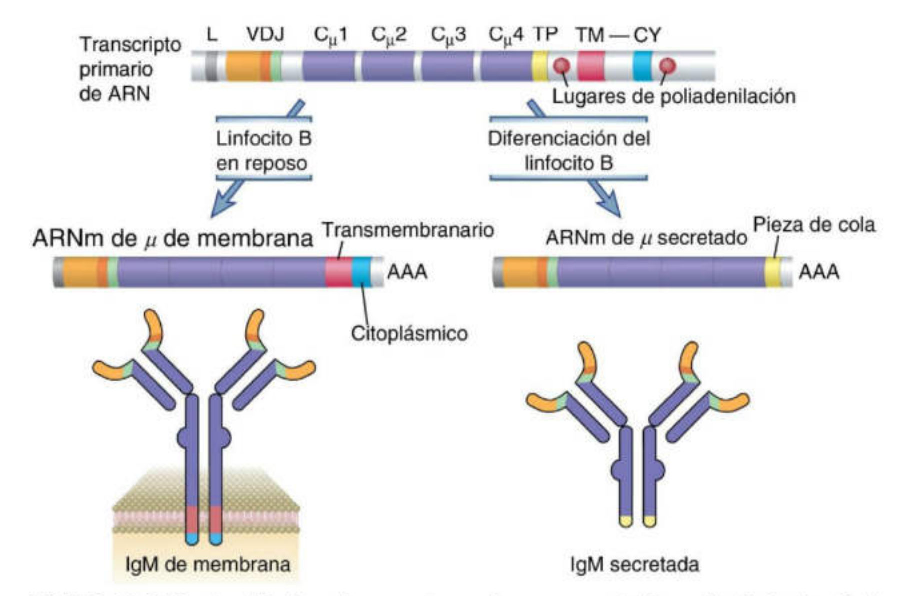



**FIGURA 12-20 Producción de cadenas $\mu$ de membrana y secretadas en los linfocitos B.** El procesamiento alternativo del transcripto primario de ARN da lugar a la formación de ARNm para las formas membranaria o secretada de la cadena pesada $\mu$. La diferenciación del linfocito B da lugar a un incremento de la fracción de proteína $\mu$ producida como forma secretada. TP, TM y CY se refieren a los segmentos de la pieza de cola, transmembranario y citoplásmico, respectivamente. $C_\mu1$, $C_\mu2$, $C_\mu3$ y $C_\mu4$ son cuatro exones del gen $C_\mu$.

corto, 26 aminoácidos hidrófobos y una cola citoplásmica de tres aminoácidos (lisina, valina y lisina). En la IgM secretada, por otra parte, al dominio $C_\mu4$ le sigue una pieza de cola que contiene aminoácidos polares. Esta transición de la Ig de membrana a la secretada se debe al procesamiento alternativo del ARN mensajero (ARNm) de la cadena pesada. El transcripto primario de ARN en todos los linfocitos B productores de IgM contiene la secuencia VDJ reordenada, los cuatro exones $C_\mu$ que codifican los dominios de la región constante (C) y los dos exones que codifican los dominios transmembranario y citoplásmico. El procesamiento alternativo de este transcripto, que está regulado por la escisión del ARN y la elección de los lugares de poliadenilación, determina si los exones transmembranario y citoplásmico se incluyen o no en el ARNm maduro. Si se incluyen, la cadena $\mu$ producida contiene los aminoácidos que conforman los segmentos transmembranario y citoplásmico y, por tanto, se ancla en la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Si, por otra parte, el segmento transmembranario se excluye de la cadena $\mu$, el carboxilo terminal consta de unos 20 aminoácidos que constituyen la pieza de cola. Como esta proteína no tiene ninguna secuencia de aminoácidos hidrófobos ni una cola citoplásmica con carga positiva, no puede permanecer anclada en la membrana del retículo endoplásmico. De este modo, cada linfocito B sintetiza Ig de membrana y secretada. La mayor parte del ARNm de cadena pesada de Ig en una célula plasmática es escindida en el lugar de poliadenilación situado en sentido 5', de manera que la mayor parte de este ARNm es de la forma secretora. Todos los genes $C_H$ contienen exones de membrana similares y todas las cadenas pesadas podrían expresarse en las formas membranaria y secretada. La forma secretora de la cadena pesada δ raramente se produce, sin embargo, de manera que la IgD solo está habitualmente presente como una proteína unida a la membrana.

## Generación de linfocitos B memoria

***Los linfocitos B memoria se generan durante la reacción del centro germinal y son capaces de realizar respuestas rápidas a la introducción posterior del antígeno.*** Como las células memoria se generan, sobre todo, en los centros germinales, se observan en las respuestas inmunitarias dependientes de T y habitualmente surgen paralelas a los linfocitos T cooperadores memoria. Algunos de los linfocitos B que se activan en los centros germinales adquieren la capacidad de sobrevivir durante períodos largos, en apariencia sin una estimulación antigénica continua. Estos linfocitos B memoria expresan cantidades altas de la proteína antiapoptósica Bcl-2, que contribuye a su vida prolongada. Algunos linfocitos B memoria pueden permanecer en el órgano linfático donde se generaron, mientras que otros salen de los centros germinales y recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. Las células memoria suelen expresar receptores para el antígeno de afinidad alta (mutados) y moléculas de Ig con los isotipos cambiados con mayor frecuencia que los linfocitos B vírgenes. La producción de grandes cantidades de anticuerpos de afinidad alta con el isotipo cambiado se acelera mucho tras la exposición secundaria a los antígenos, y esto puede atribuirse a la activación de las células memoria en los centros germinales. Muchas de las características de las respuestas secundarias de anticuerpos frente a los antígenos proteínicos, y sus diferencias de las respuestas primarias (v. fig. 12-2), reflejan las diferencias entre las respuestas de los linfocitos B memoria y los linfocitos B vírgenes, respectivamente.

Las vacunas eficaces frente a los microbios y las toxinas microbianas deben inducir la maduración de la afinidad y la formación de linfocitos B memoria, y estos acontecimientos solo ocurrirán si las vacunas son capaces de activar los linfocitos T cooperadores. Esta idea se ha aplicado al diseño de vacunas para algunas infecciones bacterianas en las que el antígeno diana es un polisacárido capsular, que es incapaz de estimular los linfocitos T. En estos casos, el polisacárido se une de forma covalente a una proteína extraña para formar el equivalente al conjugado hapteno-transportador, que activa los linfocitos T cooperadores. Tales vacunas, que se llaman **vacunas de conjugados,** inducen con mayor facilidad anticuerpos de afinidad alta y células memoria que las vacunas de polisacáridos sin proteínas unidas. Las vacunas conjugadas han resultado particularmente eficaces en la inducción de una inmunidad protectora en los lactantes y los niños pequeños, que son menos capaces de montar respuestas independientes de T fuertes frente a los polisacáridos que los adultos.

## Papel de los reguladores de la transcripción en la determinación del destino de los linfocitos B activados

***El resultado de la diferenciación del linfocito B está regulado por la inducción y la activación de diferentes factores de transcripción.*** Está claro a partir de la exposición anterior que los linfocitos B activados pueden seguir varios destinos. Pueden dar lugar a células plasmáticas de vida corta o larga, que secretan grandes cantidades de anticuerpos, o a células memoria de vida larga, que no secretan anticuerpos, pero sobreviven períodos prolongados y responden con rapidez al antígeno. En el capítulo 10 expusimos la idea de que los destinos del linfocito T están determinados en gran parte por la expresión de varios activadores y represores de la transcripción. El mismo principio general se aplica a los destinos de los linfocitos B activados. Los principales factores de transcripción implicados en la determinación del destino de los linfocitos B del centro germinal son los siguientes:

- ***Bcl-6.*** En los linfocitos B del centro germinal, las señales derivadas del CD40 y del receptor para la IL-21 inducen la expresión de Bcl-6, que actúa como un represor de la transcripción para mantener la reacción del centro germinal, en particular la proliferación masiva de linfocitos B en el centro germinal. El Bcl-6 reprime la expresión de los inhibidores de cinasa dependientes de la ciclina y así coopera con activadores de la transcripción como c-Myb para orquestar la entrada rápida en el ciclo celular de los linfocitos B del centro germinal. El Bcl-6 también reprime p53, un factor de transcripción que media la parada del ciclo celular y la muerte celular apoptósica tras el daño del ADN. Debido a ello, los centroblastos pueden tolerar el daño del ADN que acompaña a la hipermutación somática y el cambio de isotipo, y no sufren la apoptosis. Bcl-6 antagoniza a otro represor de transcripción llamado Blimp-1, que es necesario para el desarrollo de la célula plasmática (v. más adelante) y así impide a las células del centro germinal diferenciarse en células plasmáticas durante la proliferación masiva característica de la reacción del centro germinal.
- ***Blimp-1 e IRF4.*** Blimp-1, un represor de la transcripción, e IRF4, un activador de la transcripción, se inducen en

algunos linfocitos B activados y les comprometen en su conversión a células plasmáticas. Además de suprimir el Bcl-6, para mantener la reacción de linfocitos B en el centro germinal, Blimp-1 suprime un segundo factor de transcripción, Pax5, que es necesario para mantener a los linfocitos B maduros. De esta forma, Blimp-1 permite el desarrollo de la célula plasmática. IRF4 contribuye a la expresión de XBP-1, un factor de transcripción que desempeña una función crucial en la respuesta a las proteínas no desplegadas. XBP-1 protege a las células plasmáticas de las consecuencias perjudiciales de las proteínas sin plegar (que se producen como un efecto adverso del aumento masivo de la síntesis de proteínas) y contribuye a la maduración de las células plasmáticas y a la mayor síntesis de Ig que se observa en estas células.

- No se han identificado los factores de transcripción que perfilan el desarrollo del linfocito B memoria. Parece que parte de la progenie de un clon de linfocitos B estimulada por el antígeno expresa cantidades bajas de IRF4, y se convierte en células memoria de vida larga autorrenovables y en reposo funcional. Mientras que las cantidades altas de IRF4 conducen a la diferenciación en una célula plasmática, las cantidades bajas de IRF4 son insuficientes para dirigir al linfocito B activado a su diferenciación en célula plasmática, y así pueden ser permisivas para la generación de linfocitos B memoria.

## RESPUESTAS DE ANTICUERPOS FRENTE A LOS ANTÍGENOS INDEPENDIENTES DEL LINFOCITO T



***Muchos antígenos no proteínicos, como polisacáridos y lípidos, estimulan la producción de anticuerpos sin los linfocitos T cooperadores, y estos antígenos y la respuestas que desencadenan se denominan independientes del timo o independientes de T (TI, del inglés* T independent*).*** Estas respuestas de anticuerpos difieren en varios aspectos de las respuestas a los antígenos proteínicos dependientes del linfocito T (tabla 12-2). Los anticuerpos que se producen sin la ayuda del linfocito T suelen ser de afinidad baja y consisten sobre todo en IgM con un cambio limitado de isotipo a algunos subtipos de IgG y también a IgA.

**TABLA 12-2 Propiedades de los antígenos dependientes e independientes del timo**

| | Antígeno dependiente del timo | Antígeno independiente del timo |
|---|---|---|
| Naturaleza química | Proteínas | Antígenos poliméricos, especialmente polisacáridos; también glucolípidos, ácidos nucleicos |
| **Características de la respuesta de anticuerpos** | | |
| Cambio de isotipo | Sí; IgG, IgE e IgA | Escasa o nula; puede haber algo de IgG e IgA |
| Maduración de la afinidad | Sí | No |
| Respuesta secundaria (linfocitos B memoria) | Sí | Solo se observa con ciertos antígenos (p. ej., polisacáridos) |

### Subgrupos de linfocitos B que responden a los antígenos independientes de T

***La zona marginal y los subgrupos B-1 de linfocitos B son especialmente importantes para las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos TI.*** Mientras que las respuestas a antígenos proteínicos dependientes de T están mediadas en gran medida por linfocitos B foliculares, otros subgrupos de linfocitos B pueden ser los principales respondedores a los antígenos TI (v. fig. 12-3). Los **linfocitos B de la zona marginal** son una población diferente de linfocitos B que responden, sobre todo, a los polisacáridos. Tras su activación, estas células se diferencian en células plasmáticas de vida corta que produce, sobre todo, IgM. Los **linfocitos B-1** son otra línea de linfocitos B que responde fácilmente a los antígenos TI, sobre todo en el peritoneo y en las mucosas.

Las respuestas de anticuerpos independientes de T pueden iniciarse en el bazo, la médula ósea, la cavidad peritoneal y las mucosas. Los macrófagos localizados en las zonas marginales que rodean a los folículos linfáticos en el bazo atrapan particularmente bien los polisacáridos cuando estos antígenos se inyectan por vía intravenosa. Los antígenos TI pueden persistir períodos prolongados en las superficies de los macrófagos de la zona marginal, donde los reconocen linfocitos B específicos.

### Mecanismos de las respuestas de anticuerpos independientes de T

***Los antígenos independientes de T son capaces de estimular la proliferación y diferenciación del linfocito B sin la ayuda del linfocito T.*** Los antígenos TI más importantes son los polisacáridos, los glucolípidos y los ácidos nucleicos, todos los cuales inducen la producción de anticuerpos específicos en animales que carecen de linfocitos T. Estos antígenos no pueden procesarse ni presentarse asociados a moléculas del MHC y, por tanto, no pueden ser reconocidos por los linfocitos T CD4+ cooperadores. La mayoría de los antígenos TI son multivalentes; están compuestos de epítopos antigénicos repetidos idénticos. Tales antígenos multivalentes pueden inducir un entrecruzamiento máximo del complejo BCR en linfocitos B específicos, lo que lleva a su activación sin la necesidad de la ayuda de un linfocito T afín. Además, muchos polisacáridos activan el sistema del complemento por la vía alternativa, lo que genera C3d, que se une al antígeno y es reconocido por el CR2, aumentando así la activación del linfocito B (v. fig. 12-5). Las proteínas de membrana con una densidad alta en una superficie microbiana pueden funcionar como antígenos multivalentes y actuar de un modo independiente de T, así como dependiente de T. Como se mencionó antes, las respuestas TI también pueden facilitarlas otras señales derivadas de productos microbianos que activan el TLR en los linfocitos B.

Aunque las respuestas TI suelen mostrar poco cambio de isotipo, algunos antígenos no proteínicos independientes de T inducen isotipos de Ig diferentes a la IgM. En los seres humanos, la clase de anticuerpo dominante inducida por el polisacárido capsular neumocócico es la IgG2. En los ratones que carecen de CD40, apenas se detectan en el suero la IgE y muchas subclases de IgG, pero las concentraciones de IgG3 (que se parece a la IgG2 humana) e IgA en el suero están reducidas a solo alrededor de la mitad de sus valores normales. Las citocinas producidas por células diferentes a los linfocitos T pueden estimular el cambio de isotipo en las respuestas TI. Como se describió antes, sin los linfocitos T, BAFF y APRIL

producidos por las células de origen mielocítico, como las células dendríticas y los macrófagos, pueden inducir la síntesis de AID en los linfocitos B activados por el antígeno a través de un receptor de la familia del receptor para BAFF llamado TACI. Esto puede facilitarlo también la activación del TLR en estos linfocitos B. Además, citocinas como el TGF-β, que ayudan a mediar el cambio a la IgA, las secretan muchas células no linfáticas en las mucosas, y pueden contribuir a la generación de anticuerpos IgA dirigidos contra antígenos no proteínicos (v. capítulo 14).

### Protección mediada por anticuerpos independientes de T

El significado práctico de los antígenos TI es que muchos polisacáridos de la pared celular bacteriana pertenecen a esta categoría y que la inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa del anfitrión contra las infecciones producidas por estas bacteria encapsuladas. Por esta razón, los sujetos con deficiencias congénitas o adquiridas de la inmunidad humoral son especialmente proclives a sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas, como el neumococo, el meningococo y *Haemophilus*.

Además, los antígenos TI contribuyen a la generación de **anticuerpos naturales,** que están presentes en la circulación de los sujetos normales y se producen aparentemente sin una exposición clara a microorganismos patógenos. La mayoría de los anticuerpos naturales son anticuerpos contra glúcidos de afinidad baja, que se cree que producen linfocitos B-1 peritoneales estimulados por bacterias que colonizan el tubo digestivo y por linfocitos B de la zona marginal en el bazo. Una proporción notablemente alta de los anticuerpos naturales en los seres humanos y los ratones es específica frente a lípidos oxidados, incluidos grupos fosfolipídicos como la lisofosfatidilcolina y la fosforilcolina, que se encuentra en las membranas bacterianas y en las células apoptósicas pero no están expuestas en la superficie de las células sanas del anfitrión. Algunas pruebas experimentales indican que los anticuerpos naturales específicos frente a esos fosfolípidos proporcionan protección frente a infecciones bacterianas y facilitan la fagocitosis de las células apoptósicas. Los anticuerpos frente al grupo sanguíneo ABO, otro ejemplo de anticuerpos naturales, reconocen ciertos glucolípidos (antígenos del grupo sanguíneo) expresados en la superficie de muchos tipos de células, incluidas las células sanguíneas. Los antígenos del grupo sanguíneo y los anticuerpos son importantes para las transfusiones sanguíneas y el trasplante, pero no para la defensa del anfitrión, y se expondrán en el capítulo 17.

A pesar de su incapacidad de activar específicamente a los linfocitos T cooperadores, muchas vacunas de polisacáridos, como la vacuna neumocócica, inducen una inmunidad protectora duradera. Se pueden producir respuestas secundarias memoria típicas rápidas y grandes (pero sin un gran cambio de isotipo ni de maduración de la afinidad) en la exposición secundaria a estos antígenos glucídicos.

## RETROALIMENTACIÓN POR EL ANTICUERPO: REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS HUMORALES POR RECEPTORES PARA EL Fc

***Los anticuerpos secretados inhiben la activación continua del linfocito B mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpos que se unen simultáneamente a receptores para el antígeno y a receptores para el Fcγ inhibidores en los linfocitos B específicos frente al antígeno*** (fig. 12-21). Esta es la explicación de un fenómeno llamado **retroalimentación por el anticuerpo,** que se refiere a la reducción de la producción de anticuerpos por los anticuerpos IgG secretados. Los anticuerpos IgG inhiben la activación del linfocito B al formar complejos con el antígeno, y estos complejos se unen a un receptor del linfocito B para las porciones Fc de la IgG, llamado receptor II para el Fcγ (FcγRIIB o CD32). (Comentaremos los receptores para el Fc en el capítulo 13.) La cola citoplásmica del FcγRIIB contiene una estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario (ITIM) (v. capítulo 7). Cuando el receptor para el Fcγ de los linfocitos B se une a su ligando, se fosforilan las tirosinas de la ITIM situada en la cola citosólica y forma un lugar de acoplamiento para la inositol 5 fosfatasa llamada SHIP (inositol fosfatasa que contiene un dominio SH2). La SHIP reclutada hidroliza un fosfato en el intermediario lipídico transmisor de señales trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) e inactiva a esta molécula. Mediante este mecanismo, la unión del FcγRII a su ligando termina la respuesta al antígeno del linfocito B. Los complejos antígeno-anticuerpo interactúan simultáneamente con el receptor para el antígeno (a través del antígeno) y con el FcγRIIB (a través del anticuerpo), y esto acerca las fosfatasas inhibidoras a los receptores para el antígeno cuyas señales se bloquean.

La retroalimentación por anticuerpos mediada por el receptor para el Fc es un mecanismo de control fisiológico de las respuestas inmunitarias humorales, porque la induce el anticuerpo secretado y bloquea la producción adicional de anticuerpos. Hemos señalado antes en este capítulo que los anticuerpos también pueden amplificar la producción de anticuerpos activando el complemento y generando C3d. No está claro bajo qué circunstancias los anticuerpos secretados amplifican a través del complemento o inhiben a través del receptor para el Fc. Un probable escenario es que, al principio de las respuestas inmunitarias humorales, los anticuerpos IgM (que activan el complemento, pero no se unen al receptor para el Fcγ) participan en la amplificación, mientras que la producción creciente de IgG lleva a una inhibición por retroalimentación.

La importancia de la inhibición mediada por el FcγRIIB se demuestra por la producción incontrolada de anticuerpos que se observa en los ratones en que se ha anulado el gen que codifica este receptor. Un polimorfismo en el gen *FcγRIIB* se ha ligado a la propensión a la enfermedad autoinmune sistémica lupus eritematoso sistémico en los seres humanos.

Los linfocitos B expresan otro receptor inhibidor llamado CD22, que es una lectina ligadora del ácido siálico; no se conoce su ligando natural, ni tampoco cómo se une exactamente a su ligando el CD22 durante las respuestas fisiológicas del linfocito B. Sin embargo, los ratones con genes inactivados que carecen del CD22 muestran una mayor activación del linfocito B. La cola citoplásmica de esta molécula contiene ITIM, que, cuando es fosforilada por la cinasa Lyn de la familia del Src se une al dominio SH2 de la tirosina fosfatasa SHP-1. La SHP-1 elimina fosfatos de las tirosinas de varias enzimas y proteínas adaptadoras implicadas en las señales producidas por el BCR, y así anula la activación del linfocito B. Una cepa murina llamada *apolillada,* que sufre una autoinmunidad grave con una activación incontrolada del linfocito B y la producción de autoanticuerpos, tiene una mutación natural en SHP-1. La eliminación condicional de SHP-1, así como la pérdida provocada de Lyn en los linfocitos B, interrumpe la tolerancia del linfocito B periférico y lleva a la aparición de la autoinmunidad.

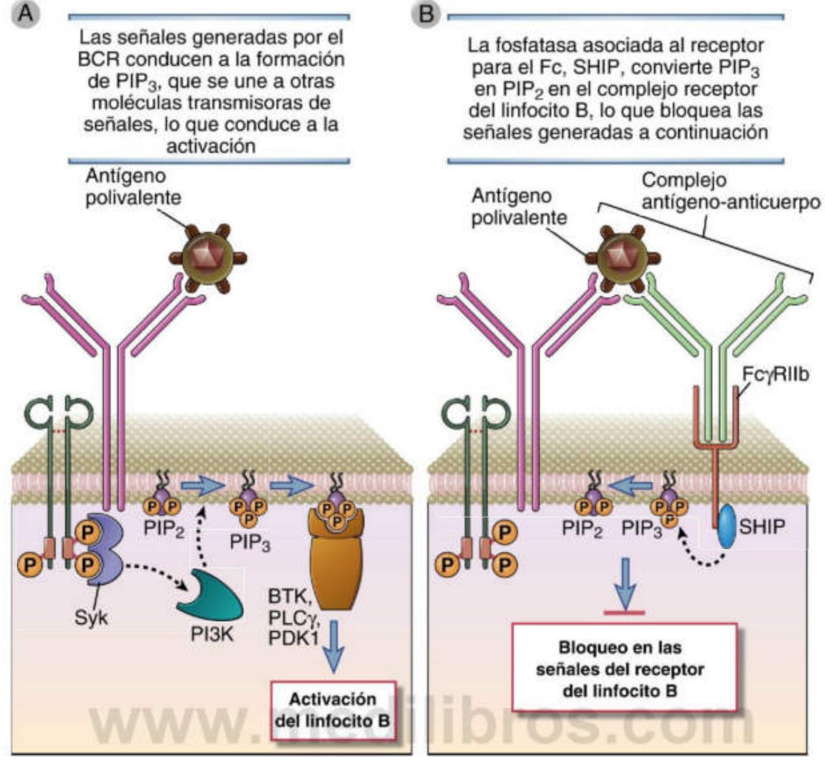





**FIGURA 12-21 Regulación de la activación del linfocito B por el FcγRIIB.** **A.** Los complejos antígeno-anticuerpo pueden unirse simultáneamente a la Ig de membrana (a través del antígeno) y el receptor FcγRIIB a través de la porción Fc del anticuerpo. **B.** Como consecuencia de esta unión simultánea de receptores, las fosfatasas asociadas a la cola citoplásmica del FcγRIIB inhiben las señales producidas por el complejo BCR y bloquean la activación del linfocito B.

## RESUMEN

- En las respuestas inmunitarias humorales, el antígeno activa los linfocitos B, y estos secretan anticuerpos que actúan para eliminar el antígeno. Los antígenos proteínicos y los no proteínicos pueden estimular respuestas de anticuerpos. Las respuestas del linfocito B frente a los antígenos proteínicos requieren la contribución de linfocitos T CD4$^+$ cooperadores específicos frente al antígeno.
- Las respuestas del linfocito B dependientes del linfocito T cooperador frente a los antígenos proteínicos requieren la activación inicial de los linfocitos T vírgenes en las zonas del linfocito T y de los linfocitos B en los folículos linfáticos de los órganos linfáticos. Los linfocitos activados migran los unos hacia los otros e interactúan en los bordes de los folículos, donde los linfocitos B presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores.
- Los linfocitos T activados cooperadores expresan el CD40L, que se une al CD40 situado en los linfocitos B, y los linfocitos T secretan citocinas que se unen a receptores para citocinas situados en los linfocitos B. La combinación de las señales del CD40 y de las citocinas estimula la proliferación y diferenciación del linfocito B.
- La estimulación de los linfocitos B activados en las zonas extrafoliculares por los linfocitos T cooperadores lleva a la formación de focos extrafoliculares donde se produce algún cambio de isotipo y se generan células plasmáticas de vida corta.
- Algunos linfocitos T activados cooperadores se diferencian en linfocitos $T_{FH}$ especializados que expresan cantidades altas de ICOS y CXCR5 y secretan IL-21. Los linfocitos $T_{FH}$ y los linfocitos B activados migran hacia el folículo y los linfocitos $T_{FH}$ activan estos linfocitos B específicos para iniciar la formación de centros germinales. Los acontecimientos tardíos en las respuestas de anticuerpos dependientes del linfocito T, incluidos el cambio extenso de isotipo, la mutación somática, la maduración de la afinidad, la generación de linfocitos B memoria y la inducción de células plasmáticas de vida larga, se producen dentro de los centros germinales.
- Las señales derivadas del linfocito T cooperador, incluidos el CD40L y las citocinas, inducen un cambio de isotipo en los linfocitos B mediante un proceso de

recombinación de cambio, lo que conduce a la producción de varios isotipos de Ig. El cambio de isotipo requiere la inducción de AID, una citidina desaminasa que convierte la citosina en uracilo en el ADN unicatenario, y diferentes citocinas permiten a la AID acceder a un *locus* de cadena pesada distinto en sentido 3'.

- La maduración de la afinidad tiene lugar en los centros germinales y lleva a un aumento de la afinidad de los anticuerpos durante el curso de la respuesta humoral dependiente del linfocito T. La maduración de la afinidad es el resultado de una mutación somática de genes de cadenas pesadas y ligeras de Ig inducida por la AID, seguido de la supervivencia selectiva de los linfocitos B que producen anticuerpos de afinidad alta y se unen al antígeno mostrado por la FDC en los centros germinales. Los linfocitos $T_{FH}$ también participan en la selección de linfocitos B de afinidad alta.
- Parte de la progenie de los linfocitos B del centro germinal se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos que migran a la médula ósea. Otra parte de la progenie se convierte en linfocitos B memoria que viven durante períodos largos, recirculan entre los ganglios linfáticos y el bazo, y responden con rapidez a exposiciones posteriores al antígeno, diferenciándose en secretores de anticuerpos de afinidad alta. La expresión de varios factores de transcripción controla la diferenciación de los linfocitos B activados en células plasmáticas o linfocitos memoria.
- Los antígenos independientes de T (TI) suelen ser antígenos no proteínicos que inducen respuestas inmunitarias humorales sin la participación de los linfocitos T cooperadores. Muchos antígenos TI, como los polisacáridos, los glucolípidos de membrana y los ácidos nucleicos, son multivalentes, pueden entrecruzar múltiples moléculas de Ig de membrana en un linfocito B y activar el complemento, lo que activa a su vez los linfocitos B sin la ayuda del linfocito T. La activación del TLR en los linfocitos B por productos microbianos facilita la activación independiente de T del linfocito B. Los antígenos TI estimulan respuestas de anticuerpos en las que hay un cambio limitado de clase de cadena pesada, de maduración de la afinidad o de generación de linfocitos B memoria, porque estas características dependen en gran medida de los linfocitos T cooperadores, a los que no activan antígenos no proteínicos. Sin embargo, el estímulo del TLR por los microbios puede inducir un cierto cambio de isotipo independiente de T, que puede llevar a la producción de citocinas de la familia del TNF que activan los linfocitos B para que induzcan la AID.
- La retroalimentación por anticuerpos es un mecanismo por el cual las respuestas inmunitarias humorales disminuyen cuando se ha producido suficiente anticuerpo y hay presentes complejos anticuerpo-antígeno solubles. La Ig de membrana del linfocito B y el receptor para las porciones Fc del linfocito B, llamado FcγRIIB, se agrupan gracias a los complejos anticuerpo-antígeno. Esto activa una cascada de señales inhibidoras a través de la cola citoplásmica del FcγRIIB que termina la activación del linfocito B.



## LECTURAS RECOMENDADAS

### Subgrupos de linfocitos B y activación del linfocito B

Cerutti A, Cols M, Puga I: Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes, *Nature Reviews Immunology* 13:118-132, 2013.

Gonzalez SF, Degn SE, Pitcher LA, Woodruff M, Heesters BA, Carroll MC: Trafficking of B cell antigen in lymph nodes, *Annual Review of Immunology* 29:215-233, 2011.

Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, Mackay F, Brink R: Control systems and decision making for antibody production, *Nature Immunology* 11:681-688, 2010.

Martin F, Chan AC: B cell immunobiology in disease: evolving concept from the clinic, *Annual Review of Immunology* 24:467-496, 2006.

Mauri C, Bosma A: Immune regulatory function of B cells, *Annual Review of immunology* 30:221-241, 2012.

Rickert RC: New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies, *Nature Reviews Immunology* 13:578-591, 2013.

Yuseff MI, Pierobon P, Reversat A, Lennon-Dumenil AM: How B cells capture, process and present antigens: a crucial role for cell polarity, *Nature Reviews Immunology* 13:475-486, 2013.

### Linfocitos T cooperadores foliculares y reacción en el centro germinal

Crotty S: Follicular helper CD4 T cells, *Annual Review of Immunology* 29:621-663, 2011.

Crotty S, Johnston RJ, Schoenberger SP: Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation, *Nature Immunology* 11:114-120, 2010.

McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang N, McHeyzer-Williams L: Molecular programming of B cell memory, *Nature Reviews Immunology* 12:24-34, 2012.

Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK: The good, the bad and the ugly - $T_{FH}$ cells in human health and disease, *Nature Reviews Immunology* 13:412-426, 2013.

Victora GD, Nussenzweig MC: Germinal centers, *Annual Review of Immunology* 30:429-457, 2012.

Vinuesa CG, Sanz I, Cook MC: Dysregulation of germinal centres in autoimmune disease, *Nature Reviews Immunology* 9:845-857, 2009.

### AID, cambio de clase y mutación somática

Cerutti A: The regulation of IgA class switching, *Nature Reviews Immunology* 8:421-434, 2008.

Delker RK, Fugmann S, Papavasiliou FN: A coming-of-age story: activation-induced cytidine deaminase turns 10, *Nature Immunology* 10:1147-1153, 2009.

Kato L, Stanlie A, Begum NA, Kobayashi M, Aida M, Honjo T: An evolutionary view of the mechanism for immune and genome diversityn, *Journal of Immunology* 188:3559-3566, 2012.

Liu M, Schatz DG: Balancing AID and DNA repair during somatic hypermutation, *Trends in Immunology* 30:173-181, 2009.

Neuberger MS: Antibody diversification by somatic mutation: from Burnet onwards, *Immunology and Cell Biology* 86:124-132, 2008.

Peled JU, Kuang FL, Iglesias-Ussel MD, Roa S, Kalis SL, Goodman MF, Scharff MD: The biochemistry of somatic hypermutation, *Annual Review of Immunology* 26:481-511, 2008.

Stavnezer J, Guikema JE, Schrader CE: Mechanism and regulation of class switch recombination, *Annual Review of Immunology* 26:261-292, 2008.

CAPÍTULO

13

# Mecanismos efectores de la inmunidad humoral





La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos secretados, y su función fisiológica es la defensa contra los microbios extracelulares y las toxinas microbianas. Este tipo de inmunidad contrasta con la inmunidad celular, el otro brazo efector del sistema inmunitario adaptativo, que está mediado por linfocitos T y pretende erradicar los microbios que infectan y viven dentro de las células del anfitrión (v. capítulos 10 y 11). La inmunidad humoral es la forma de inmunidad que puede transmitirse de sujetos inmunizados a vírgenes mediante el suero. Los tipos de microorganismos que la inmunidad humoral combate son las bacterias extracelulares, los hongos e incluso microbios intracelulares obligados, como los virus, que son dianas de los anticuerpos antes de que infecten a las células o cuando se liberan de las células infectadas. Los defectos en la producción de anticuerpos dan lugar a una mayor propensión a las infecciones por muchos microbios, como las bacterias, los hongos y los virus. Las vacunas que se utilizan en la actualidad inducen protección, estimulando, sobre todo, la producción de anticuerpos (tabla 13-1). Aparte de sus funciones protectoras cruciales, en los sujetos alérgicos y en ciertas enfermedades autoinmunes, los anticuerpos específicos pueden ser lesivos y mediar lesiones tisulares. En este capítulo expondremos los mecanismos efectores que usan los anticuerpos para eliminar los antígenos. La estructura de los anticuerpos se describió en el capítulo 5 y el proceso de producción de anticuerpos en el capítulo 12.

## GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Antes de que expongamos los principales mecanismos por los que los anticuerpos protegen contra los microbios, resumiremos algunas de las características sobresalientes de la defensa del anfitrión mediada por anticuerpos.

- ***Las principales funciones de los anticuerpos son neutralizar y eliminar los microbios infecciosos y las toxinas microbianas*** (fig. 13-1). Como veremos más adelante, en la eliminación de los antígenos mediada por anticuerpos participan varios mecanismos efectores y requiere la participación de varios componentes celulares y humorales del sistema inmunitario, como los fagocitos y las proteínas del complemento.
- ***Los anticuerpos los producen las células plasmáticas en los órganos linfáticos secundarios y en la médula ósea;*** los anticuerpos realizan sus funciones efectoras en lugares alejados de su lugar de producción. Los anticuerpos producidos en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea pueden entrar en la sangre y después circular a través del cuerpo. Los anticuerpos producidos en los tejidos linfáticos asociados a las mucosas son transportados a través de las barreras epiteliales hacia las luces de los órganos mucosos, como el intestino y las vías respiratorias, donde estos anticuerpos secretados bloquean la entrada de los microbios ingeridos e inhalados (v. capítulo 14). Los anticuerpos también se transportan a través de la placenta hacia la circulación del feto en desarrollo. En ocasiones, los anticuerpos pueden producirse en tejidos periféricos no linfáticos, en lugares de infección o inflamación crónica. En la inmunidad celular, los linfocitos T activados son capaces de migrar a los lugares periféricos de infección e inflamación, pero no pasan a las secreciones mucosas ni atraviesan la placenta.
- ***Los anticuerpos que median la inmunidad protectora pueden derivar de células plasmáticas de vida corta o de vida larga productoras de anticuerpos.*** La primera exposición a

**TABLA 13-1 Inmunidad humoral inducida por vacunas**

| Enfermedad infecciosa | Vacuna* | Mecanismo de la inmunidad protectora |
|---|---|---|
| Poliomielitis | Poliovirus oral atenuado | Neutralización del virus por anticuerpo IgA mucoso |
| Tétanos, difteria | Toxoides | Neutralización de la toxina por anticuerpo IgG sistémico |
| Hepatitis A o B | Proteínas recombinantes de la cubierta del virus | Neutralización del virus por anticuerpo IgG sistémico y por anticuerpo IgA mucosa |
| Neumonía neumocócica, *Haemophilus* | Vacunas conjugadas compuestas de polisacárido capsular bacteriano unido a una proteína transportadora | Opsonización y fagocitosis mediadas por anticuerpos IgM e IgG, activación directa o secundaria del complemento |

*Se citan algunos ejemplos de vacunas que actúan estimulando la inmunidad humoral protectora.

un antígeno, por infección o vacunación, lleva a la activación de los linfocitos B vírgenes y a su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y en células memoria (v. capítulo 12). La exposición posterior a los mismos antígenos lleva a la activación de los linfocitos B memoria y a una respuesta de anticuerpos mayor y más rápida. Las células plasmáticas generadas pronto en una respuesta inmunitaria o de linfocitos B o B-1 de la zona marginal en respuestas inmunitarias independientes de T tienden a tener una vida corta. Por el contrario, las células plasmáticas de afinidad alta secretoras de anticuerpos con la clase cambiada, que se producen en los centros germinales durante las respuestas a antígenos proteínicos dependientes de T, migran a la médula ósea y persisten allí, donde continúan produciendo anticuerpos durante años después de que haya eliminado el antígeno. Gran parte de la inmunoglobulina G (IgG) que se encuentra en el suero de los sujetos normales deriva de estas células plasmáticas de vida larga, y se debe a la respuesta de linfocitos B virgen y memoria a varios antígenos a lo largo de la vida del sujeto. Si un sujeto inmune se expone a un microbio al que ya había estado expuesto, la concentración de anticuerpos circulantes producidos por las células plasmáticas de vida larga proporciona protección inmediata contra la infección. Al mismo tiempo, la activación de los linfocitos B memoria genera un estallido mayor de anticuerpos que proporciona una segunda onda de protección más eficaz.

- ***Muchas de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de la cadena pesada de las moléculas de Ig, y diferentes isotipos de cadena pesada***



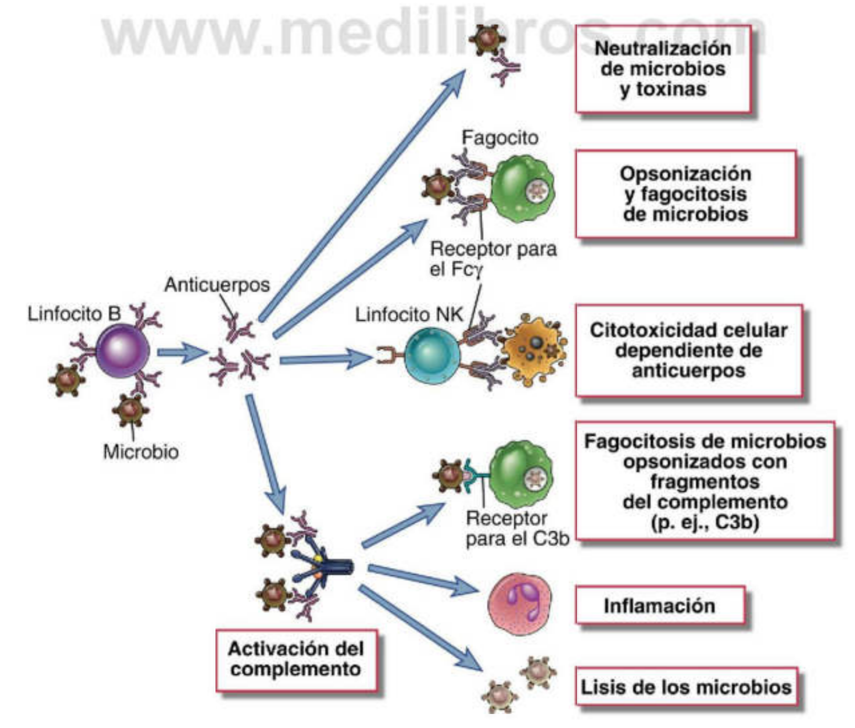



**FIGURA 13-1 Funciones efectoras de los anticuerpos.** Los anticuerpos contra los microbios (y sus toxinas, *no mostradas*) neutralizan estos agentes, los opsonizan para la fagocitosis, los sensibilizan para la citotoxicidad mediada por anticuerpos y activan el sistema del complemento. Estas diversas funciones efectoras pueden estar mediadas por diferentes isotipos de anticuerpos.

**TABLA 13-2 Funciones de los isotipos de anticuerpos**

| Isotipo de anticuerpo | Funciones efectoras específicas del isotipo |
|---|---|
| IgG | Opsonización de antígenos para la fagocitosis por los macrófagos y los neutrófilos |
| | Activación de la vía clásica de complemento |
| | Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por los linfocitos citolíticos naturales |
| | Inmunidad neonatal: transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta y del intestino |
| | Inhibición por retroalimentación de la activación del linfocito B |
| IgM | Activación de la vía clásica del complemento |
| | Receptor para el antígeno de los linfocitos B vírgenes* |
| IgA | Inmunidad de las mucosas: secreción de IgA en las luces de las vías digestiva y respiratoria |
| IgE | Desgranulación del mastocito (reacciones de hipersensibilidad inmediata) |
| IgD | Receptor para el antígeno de los linfocitos B vírgenes* |

*Estas funciones están mediadas por anticuerpos unidos a la membrana y no secretados.

***de Ig sirven a diferentes funciones efectoras*** (tabla 13-2). Por ejemplo, algunas subclases de IgG (IgG1 e IgG2) se unen a receptores para el Fc situados en el fagocito y promueven la fagocitosis de partículas cubiertas de anticuerpos, la IgM y algunas subclases de IgG (IgG1, IgG2 e IgG3 pero no IgG4) activan el sistema del complemento, y la IgE se une a los receptores para el Fc de los mastocitos y los activa. Cada uno de estos mecanismos efectores se expondrá más adelante en este capítulo. El sistema inmunitario humoral está especializado de tal manera que diferentes microbios o exposiciones al antígeno estimulan el cambio a un isotipo de Ig en el linfocito B que combate mejor estos microbios. Los principales estímulos para el cambio de isotipo durante el proceso de activación del linfocito B son las citocinas junto con el ligando para el CD40 expresado por los linfocitos T cooperadores foliculares activados (v. capítulo 12). La neutralización es la única función de los anticuerpos que está mediada completamente por la unión del antígeno y no requiere la participación de las regiones constantes de las Ig.

- ***Aunque muchas funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de la cadena pesada de Ig, todas estas funciones las desencadena la unión de los antígenos a las regiones variables.*** La unión de los anticuerpos a un antígeno multivalente, como un polisacárido o un epítopo repetido situado en una superficie microbiana, acerca las regiones Fc de los anticuerpos entre sí, y esta agrupación de moléculas de anticuerpo lleva a una activación del complemento y permite a los anticuerpos unirse a los receptores para el Fc en los fagocitos y activarlos. La necesidad de unirse al antígeno asegura que los anticuerpos activen varios mecanismos efectores solo cuando son necesarios, es decir, cuando los anticuerpos se encuentran y unen de forma específica a los antígenos, no cuando los anticuerpos están circulando en una forma libre del antígeno.



Con esta introducción de la inmunidad humoral, procederemos a exponer las diversas funciones de los anticuerpos en la defensa del anfitrión.

## NEUTRALIZACIÓN DE LOS MICROBIOS Y LAS TOXINAS MICROBIANAS

***Los anticuerpos contra los microbios y las toxinas microbianas bloquean la unión de estos microbios y toxinas a los receptores celulares*** (fig. 13-2). De esta manera, los anticuerpos inhiben o «neutralizan» la infecciosidad de los microbios, así como los posibles efectos lesivos de las toxinas microbianas. Muchos microbios entran en las células del anfitrión uniendo moléculas particulares de la superficie microbiana a proteínas o lípidos de membrana situados en la superficie de las células del anfitrión. Por ejemplo, el virus de la gripe usa la hemaglutinina de su cubierta para infectar a las células epiteliales respiratorias y las bacterias gramnegativas usan sus fimbrias para unirse a diversas células del anfitrión e infectarlas. Los anticuerpos que se unen a estas estructuras microbianas interfieren con la capacidad de los microbios de interactuar con los receptores celulares, provocando un estorbo estérico, y pueden así evitar la infección. En algunos casos, muy pocos anticuerpos pueden unirse a un microbio e inducir cambios tridimensionales en las moléculas de superficie que impidan que el microbio interaccione con receptores celulares; tales interacciones son ejemplos del efecto alostérico de los anticuerpos. Muchas toxinas microbianas median sus efectos patológicos uniéndose también a receptores celulares específicos. Por ejemplo, la toxina del tétanos se une a receptores situados en la placa motora de las uniones neuromusculares e inhibe la transmisión neuromuscular, lo que lleva a la parálisis, y la toxina diftérica se une a receptores celulares y entra en varias células, donde inhibe la síntesis de proteínas. Los anticuerpos contra tales toxinas entorpecen las interacciones de las toxinas con las células del anfitrión por un mecanismo estérico, y así impiden a las toxinas provocar una lesión tisular y enfermedades.

La neutralización de los microbios y toxinas mediada por anticuerpos requiere solo las regiones de los anticuerpos que se unen al antígeno. Por tanto, tal neutralización puede estar mediada por cualquier isotipo en la circulación y en las secreciones mucosas, y en estudios experimentales también con fragmentos Fab o $F(ab')_2$ de anticuerpos específicos, que carezcan de las regiones Fc de las cadenas pesadas. La mayoría de los anticuerpos neutralizadores en la sangre son del isotipo IgG; en los órganos mucosos, son en gran parte del isotipo IgA. Los anticuerpos neutralizadores más eficaces son los que tienen una afinidad alta por su antígeno. Los anticuerpos de afinidad alta se producen gracias al proceso de maduración de la afinidad (v. capítulo 12). Muchas vacunas profilácticas actúan estimulando la producción de anticuerpos neutralizadores de afinidad alta (v. tabla 13-1). Un mecanismo que los microbios han desarrollado para evadirse de la inmunidad del anfitrión es mutar los genes que codifican los antígenos de superficie que constituyen el objetivo de los anticuerpos neutralizadores (v. capítulo 16).

## OPSONIZACIÓN Y FAGOCITOSIS MEDIADAS POR ANTICUERPOS

***Los anticuerpos del isotipo IgG cubren (opsonizan) los microbios y promueven su fagocitosis al unirse a los receptores para el Fc situados en los fagocitos.*** Los fagocitos mononucleares y

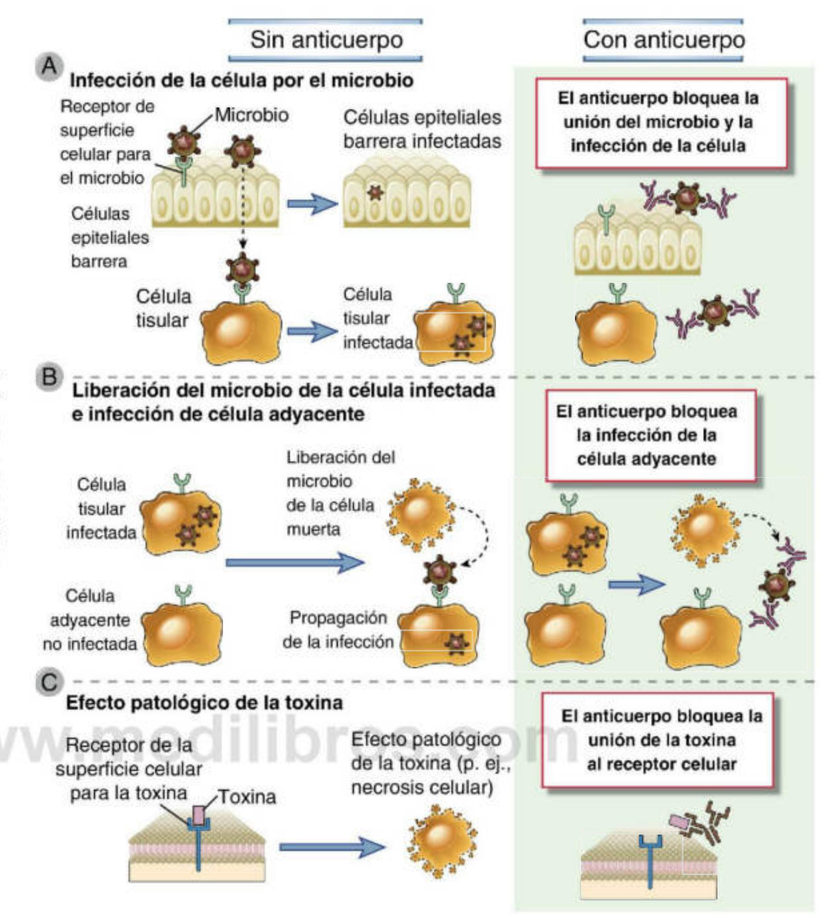





**FIGURA 13-2 Neutralización de los microbios y las toxinas por los anticuerpos. A.** Los anticuerpos impiden la unión de los microbios a las células y así bloquean su capacidad de infectar a las células del anfitrión. **B.** Los anticuerpos inhiben la propagación de los microbios desde una célula infectada a otra adyacente sin infectar. **C.** Los anticuerpos bloquean la unión de las toxinas a las células y así inhiben los efectos patológicos de las toxinas.

los neutrófilos ingieren los microbios como un preludio de la muerte y degradación intracelulares. Estos fagocitos expresan varios receptores de superficie que se unen directamente a los microbios y los ingieren, incluso sin anticuerpos, lo que constituye un mecanismo de la inmunidad innata (v. capítulo 4). La eficiencia de este proceso aumenta mucho si el fagocito puede unirse a la partícula con afinidad alta. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos IgG que se unen específicamente a partículas cubiertas de anticuerpos (opsonizadas). A los microbios también puede opsonizarlos un producto de la activación del complemento llamado C3b, y son fagocitados por la unión a un receptor para el C3b situado en el leucocito (descrito más adelante en este capítulo). El proceso de cobertura de las partículas para promover la fagocitosis se llama **opsonización,** y las sustancias que realizan esta función, incluidos los anticuerpos y las proteínas del complemento, se llaman **opsoninas.**

## Receptores para el Fc del leucocito

***Los leucocitos expresan receptores para el Fc que se unen a las regiones constantes de los anticuerpos y así promueven la fagocitosis de partículas cubiertas de Ig y envían señales que regulan las actividades de los leucocitos e inducen la inflamación; otros receptores para el Fc median el transporte de anticuerpos a varios lugares.*** Los receptores para el Fc de diferentes isotipos de cadenas pesadas de Ig se expresan en muchas poblaciones de leucocitos y sirven a funciones diversas en la inmunidad. De estos receptores para el Fc, los más importantes para la fagocitosis de las partículas opsonizadas son los receptores para las cadenas pesadas de los anticuerpos IgG, llamados receptores para Fcγ, y son los receptores que se considerarán básicamente en este capítulo. Los receptores para el Fc que se unen a la IgE se exponen en el capítulo 20. En el capítulo 5 se describe el receptor para el Fc neonatal (FcRn), que se expresa en la placenta, en las células epiteliales intestinales y otros tipos celulares. El receptor poli-Ig, que participa en la transcitosis de la IgA y la IgM, se expondrá en el capítulo 14.

Los receptores para el Fcγ se han clasificado en tres grupos, I, II y III, en función de sus afinidades por las cadenas pesadas de las diferentes subclases de IgG. También se expresan diferentes receptores para el Fc en diferentes tipos de células (tabla 13-3). En general, los inmunocomplejos que contienen IgG1 e IgG3 se unen con eficacia a los receptores para el Fc activadores y los complejos que contienen IgG2 no se

**TABLA 13-3 Receptores para el Fc**

| FcR | Afinidad por la inmunoglobulina | Distribución celular | Función |
|---|---|---|---|
| FcγRI (CD64) | Alta ($K_d < 10^{-9}$ M); se une a la IgG1 y la IgG3, puede unirse a IgG monomérica | Macrófagos, neutrófilos; también eosinófilos | Fagocitosis; activación de fagocitos |
| FcγRIIA (CD32) | Baja ($K_d > 10^{-7}$ M) | Macrófagos, neutrófilos; eosinófilos, plaquetas | Fagocitosis; activación celular |
| FcγRIIB (CD32) | Baja ($K_d > 10^{-7}$ M) | Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y otras células | Inhibición por retroalimentación de las distintas respuestas celulares |
| FcγRIIC (CD32) | Baja ($K_d > 10^{-7}$ M) | Macrófagos, neutrófilos, linfocitos NK | Fagocitosis, activación celular |
| FcγRIIIA (CD16) | Baja ($K_d > 10^{-6}$ M) | Linfocitos NK | Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos |
| FcγRIIIB (CD16) | Baja ($K_d > 10^{-6}$ M); proteína ligada a GPI | Neutrófilos | Fagocitosis (ineficiente) |
| FcεRI | Alta ($K_d > 10^{-10}$ M); se une a IgE monomérica | Mastocitos, basófilos, eosinófilos | Activación celular (desgranulación) |
| FcεRII (CD23) | Baja ($K_d > 10^{-7}$ M) | Linfocitos B, eosinófilos, células de Langerhans | Desconocida |
| FcαR (CD89) | Baja ($K_d > 10^{-6}$ M) | Neutrófilos, eosinófilos, monocitos | ¿Activación celular? |

*GPI*, glucofosfatidilinositol; *NK*, citolítico natural.

unen bien. La IgG4 tiene una afinidad baja por los receptores para el Fc activadores y la función biológica de este isotipo de anticuerpo no se conoce bien. La unión de la mayoría de los receptores para el Fc da lugar a la activación de la célula, excepto en el caso de FcγRIIB, que es un receptor inhibidor. Todos los receptores para el Fcγ contienen una cadena que se une al ligando, llamada cadena α, que reconoce las cadenas pesadas IgG. Las diferencias en las especificidades o las afinidades de cada FcγR frente a varios isotipos de IgG se basan en diferencias en la estructura de estas cadenas α. A todos los receptores para el Fc los activan de manera óptima los anticuerpos unidos a sus antígenos y no anticuerpos circulantes libres. En todos los FcR, excepto FcγRII, la cadena α se asocia a una o más cadenas polipeptídicas adicionales implicadas en la transducción de señales (fig. 13-3). Las funciones transmisoras de señales del FcγRII están mediadas por la cola citoplásmica de este receptor unicatenario.

Los tres principales grupos de receptores para el Fc específicos de la IgG tienen múltiples isoformas que pueden diferir en su estructura y función (v. tabla 13-3); estas se describen más abajo. El FcRn tiene una función especial y se expuso en el capítulo 5.

- El ***FcγRI*** (CD64) es el principal receptor para el Fcγ del fagocito. Se expresa en los macrófagos y los neutrófilos, y es un receptor que se une a la IgG1 y la IgG3, con afinidad alta ($K_d$ de $10^{-8}$ a $10^{-9}$ M). (En los ratones, FcγRI se une preferentemente a anticuerpos IgG2a e IgG2b/2c.) La región grande extracelular amino terminal de la cadena α que se une al Fc se pliega en tres dominios en tándem similares a la Ig. La cadena α del FcγRI se asocia a un homodímero unido por enlaces disulfuro de una proteína transductora de señales llamada cadena γ del FcR. Esta cadena γ también se encuentra en los complejos transductores de señales asociados a FcγRIII, FcαR y FcεRI. La cadena γ solo tiene un amino terminal extracelular corto, pero un gran carboxilo terminal citoplásmico, con una estructura homóloga a la cadena ζ del complejo receptor del linfocito T (TCR). Como la cadena ζ del TCR, la cadena γ del FcR contiene una estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario (ITAM) que acopla el agrupamiento de receptores a la activación de tirosina cinasas de proteínas. El FcγRI, como el receptor de afinidad alta para la IgE (v. capítulo 20), está saturado constantemente de sus ligandos Ig. La activación de los receptores para el Fc requiere que los receptores se agrupen en el plano de la membrana, y el agrupamiento y consiguiente activación mediante FcγRI están mediados por moléculas de IgG unidas al receptor entrecruzadas por antígenos multivalentes.

  La transcripción del gen del FcγRI y la expresión del FcγRI en los macrófagos las estimula el interferón γ (IFN-γ). Los isotipos de anticuerpos que mejor se unen a los receptores para el Fcγ (como IgG2a en los ratones) también se producen en parte como resultado del cambio de isotipo mediado por el IFN-γ de los linfocitos B. Además, el IFN-γ estimula directamente las actividades microbicidas de los fagocitos (v. capítulo 11).
- El ***FcγRII*** (CD32) se une a subtipos de IgG humana (IgG1 e IgG3) con baja afinidad ($K_d$ $10^{-6}$ M). En los seres humanos, la duplicación y la diversificación del gen dan lugar a la generación de tres formas, llamadas FcγRII A, B y C. Estas isoformas tienen dominios extracelulares y especificidades por el ligando similares, pero difieren en la estructura de la cola citoplásmica, la distribución celular y las funciones. El FcγRIIA se expresa en los neutrófilos y los fagocitos mononucleares, y participa en la fagocitosis de partículas opsonizadas, mientras que el FcγRIIC se expresa en los fagocitos mononucleares, los neutrófilos y los linfocitos NK. Las colas citoplásmicas del FcγRIIA y del FcγRIIC contienen ITAM y, al ser agrupadas por partículas o células cubiertas de IgG1 o IgG3, pueden enviar señales activadoras a los fagocitos. El FcγRIIB es un receptor inhibidor expresado en las células mieloides y linfocitos B, y es el único receptor para el Fc situado en los linfocitos B. Su función se describirá más adelante.
- El ***FcγRIII*** (CD16) también es un receptor de afinidad baja para la IgG. La porción extracelular que se une al ligando del FcγRIII es similar al FcγRII en estructura, afinidad y especificidad por la IgG. Este receptor existe en dos formas, cada una codificada por genes separados. La isoforma FcγRIIIA es una proteína transmembranaria expresada, sobre todo,

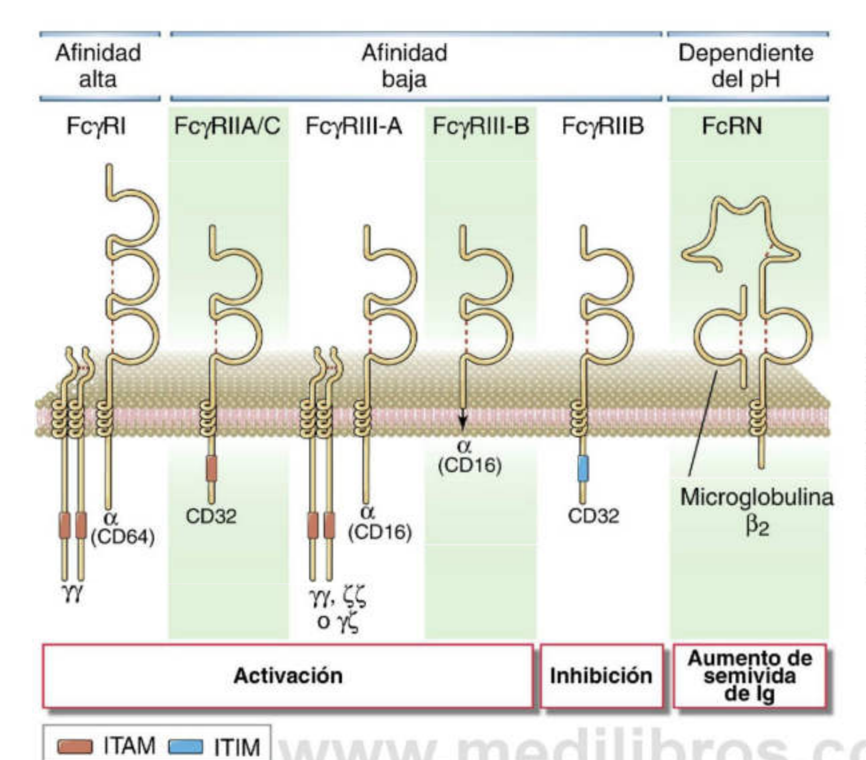



**FIGURA 13-3 Composición por subunidades de los receptores para el Fcγ.** Modelos esquemáticos de diferentes receptores humanos para el Fc que ilustran las cadenas α de unión al Fc y las subunidades transmisoras de señales. El FcγRIII-B es una proteína de membrana anclada al glucofosfatidilinositol sin ninguna función transmisora de señales conocidas. El FcγRIIA y el IIC son receptores activadores de afinidad baja con una estructura similar y patrones de expresión ligeramente diferentes. Observe que aunque el FcγRIIA/C y el FcγRIIB se designan CD32, son proteínas diferentes con funciones distintas (v. texto). El FcR (FcRn) neonatal se parece a las moléculas de la clase I del MHC en su estructura pero no tiene una hendidura de unión al péptido.



en los linfocitos NK. El FcγRIIIA se asocia a homodímeros de cadena γ del FcR, homodímeros de cadena ζ del TCR o heterodímeros compuestos de la cadena γ del FcR y la cadena ζ. Esta asociación es necesaria para la expresión en la superficie celular y función de estos FcR, porque las señales activadoras intracelulares se envían a través del ITAM en estas cadenas transmisoras de señales. La isoforma FcγRIIIB es una proteína ligada al glucofosfatidilinositol (GPI) expresada en los neutrófilos; no median la fagocitosis ni activan al neutrófilo, y su función se conoce poco.

Además de estos receptores para el Fcγ, hay receptores para las cadenas pesadas de la IgE y de la IgA (v. tabla 13-3). El FcεRI se describirá en el capítulo 20, en el contexto de la activación del mastocito. La función del FcαR no se ha establecido bien.

### *Papel de los receptores para el Fcγ en la fagocitosis y activación de los fagocitos*

***La unión de los receptores para el Fc en los fagocitos a partículas cubiertas de anticuerpos multivalentes conduce a la interiorización de la partícula y a la activación de los fagocitos*** (fig. 13-4). Los subtipos de IgG que se unen mejor a estos receptores (IgG1 e IgG3) son las opsoninas más eficientes en la promoción de la fagocitosis. Como se expuso antes, el FcγRI (CD64) es un receptor para el Fcγ de afinidad alta situado en las células fagocíticas, y es el receptor más importante para la fagocitosis de las partículas opsonizadas.

Las partículas opsonizadas se interiorizan en vesículas conocidas como fagosomas, que se fusionan con los lisosomas, y en estos fagolisosomas son destruidas. La activación requiere el entrecruzamiento de FcR por varias moléculas adyacentes de Ig (p. ej., en microbios cubiertos de anticuerpos o en inmunocomplejos). El entrecruzamiento de las cadenas α de unión al ligando de un FcR da lugar a la transducción de señales similares a las que se producen después del entrecruzamiento del receptor para el antígeno en los linfocitos (v. capítulo 7). Entre ellos están la fosforilación mediada por la cinasa Src de las tirosinas de la ITAM en las cadenas transmisoras de señales de los FcR; el reclutamiento mediado por el dominio SH2 de cinasas de la familia Syk en las ITAM; la activación de la fosfatidilinositol 3 cinasa; el reclutamiento de moléculas adaptadoras, como SLP-76 y BLNK; y el reclutamiento de enzimas como la fosfolipasa Cγ y cinasas de la familia Tec. Estos acontecimientos conducen a la generación del trifosfato de inositol y el diacilglicerol, y a una movilización mantenida del calcio.

Estas vías de transducción de la señal inducen varias respuestas en los leucocitos, que abarcan la transcripción de genes que codifican citocinas, mediadores inflamatorios y enzima microbicidas, y la movilización del citoesqueleto, lo que conduce a la fagocitosis, la exocitosis de los gránulos y la migración celular. Las principales sustancias microbicidas producidas en los fagocitos activados son las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y las enzimas hidrolíticas. Estas son las mismas sustancias producidas por los fagocitos activados en las respuestas inmunitarias innatas, expuestas en el capítulo 4. Las mismas sustancias microbicidas pueden dañar los tejidos; este mecanismo de lesión tisular mediada por anticuerpos es importante en las enfermedades por hipersensibilidad

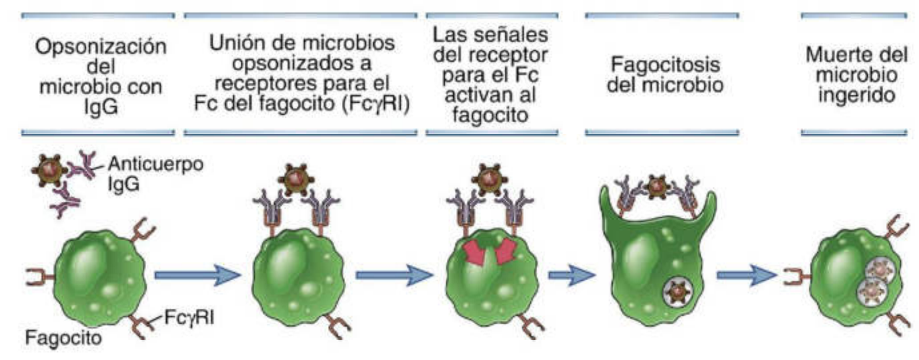



**FIGURA 13-4 Opsonización mediada por anticuerpos y fagocitosis de los microbios.** Los anticuerpos de ciertas subclases de IgG se unen a los microbios y después son reconocidos por receptores para el Fc situados en los fagocitos. Las señales de los receptores para el Fc promueven la fagocitosis de los microbios opsonizados y activan los fagocitos para que los destruyan. Los mecanismos microbicidas de los fagocitos se describieron en los capítulos 4 (v. fig. 4-13) y 10 (v. fig. 10-7).

(v. capítulo 19). Los ratones con genes inactivados que carecen de la cadena α de unión al ligando del FcγRI o de la cadena γ del FrC transductora de la señal presentan una defensa mediada por anticuerpos defectuosa contra los microbios y no sufren algunas formas de lesión tisular mediada por anticuerpos IgG, lo que demuestra el papel esencial de estos receptores para el Fc en estos procesos.

***Señales inhibidoras del receptor FcγRIIB***

El receptor FcγRIIB es un receptor inhibidor para el Fc que se describió antes en el contexto de las señales inhibidoras en los linfocitos B y el fenómeno de la retroalimentación por anticuerpos (v. capítulo 12). El FcγRIIB también se expresa en las células dendríticas, los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, y puede intervenir en la regulación de las respuestas de estas células a los receptores activadores para el Fc y otros estímulos. Un tratamiento algo empírico, pero a menudo útil, de muchas enfermedades autoinmunes es la administración intravenosa de una mezcla de IgG humanas, llamadas inmunoglobulina intravenosa (IVIG). La IVIG puede aumentar la expresión del FcγRIIB y unirse al receptor para enviar señales inhibidoras a los linfocitos B y a otras células, lo que reduce la producción de anticuerpos y amortigua la inflamación. Otro mecanismo por el cual las IVIG pueden mejorar la enfermedad es compitiendo con autoanticuerpos circulantes para el receptor para el Fc neonatal, lo que aumenta la eliminación de los autoanticuerpos (v. capítulo 5).

## Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

***Los linfocitos citolíticos naturales (NK) y otros leucocitos se unen a las células cubiertas de anticuerpos mediante receptores para el Fc y las destruyen.*** Este proceso se llama citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) (fig. 13-5). Se describió por primera vez como una función de los linfocitos NK, que usan su receptor para el Fc, el FcγRIIIA, para unirse a células cubiertas de anticuerpos. El FcγRIIIA (CD16) es un receptor de afinidad baja que se une a grupos de moléculas de IgG mostradas en las superficies celulares, pero que no se une a IgG monoméricas circulantes. Por tanto, la ADCC se produce solo cuando la célula diana está cubierta de moléculas de

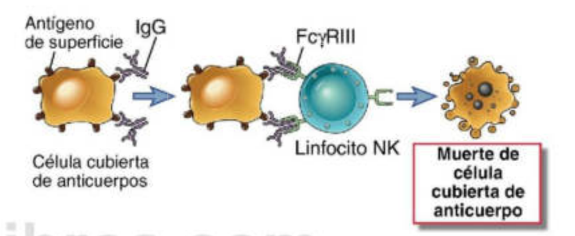



**FIGURA 13-5 Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.** Los anticuerpos de ciertas subclases de IgG se unen a las células (p. ej., células infectadas) y las regiones Fc de los anticuerpos unidos son reconocidas por un receptor para el Fcγ situado en los linfocitos NK. Los linfocitos NK se activan y matan a las células cubiertas de anticuerpos.

anticuerpo, y la IgG libre en el plasma no activa los linfocitos NK ni compite eficazmente con la IgG unida a la célula por la unión al FcγRIII. La unión a través del FcγRIII a células diana cubiertas de anticuerpos activa los linfocitos NK para sintetizar y secretar citocinas como el IFN-γ, así como para descargar el contenido de sus gránulos, que median las funciones líticas de este tipo de célula (v. capítulo 4). La ADCC puede demostrarse fácilmente en el laboratorio, pero no se ha establecido definitivamente su papel en la defensa del anfitrión contra los microbios. Probablemente se trate de un mecanismo importante para la eliminación de células cubiertas por anticuerpos monoclonales específicos terapéuticos, como los linfocitos B y las células tumorales derivadas de estos linfocitos que constituyen el objetivo de los anticuerpos anti-CD20.

## Eliminación de helmintos mediada por anticuerpos

***Los basófilos, los eosinófilos y los mastocitos funcionan con los anticuerpos para mediar la muerte y expulsión de algunos parásitos helmintos.*** Los helmintos (gusanos) son demasiado grandes para que los engullan los fagocitos, y sus tegumentos son relativamente resistentes a los productos microbicidas de los neutrófilos y los macrófagos. Pueden, sin embargo, morir por la acción de una proteína catiónica tóxica, conocida como proteína principal básica, presente en los gránulos de los eosinófilos. Los anticuerpos IgE, y en menor medida, IgG e IgA que cubren a los helmintos pueden unirse a los

receptores para el Fc situados en los eosinófilos y provocar la desgranulación de estas células, lo que libera la proteína básica y otros tipos de contenido del gránulo del eosinófilo que mata a los parásitos. El receptor para Fcε de afinidad alta de los eosinófilos (FcεRI) carece de cadena β transductora de señales y solo puede enviar señales a través de la cadena γ asociada. Además, para activar los eosinófilos, los anticuerpos IgE que reconocen antígenos en la superficie de los helmintos pueden iniciar la desgranulación local del mastocito a través del receptor para la IgE de afinidad alta (v. capítulo 20). Los mediadores del mastocito pueden inducir la broncoconstricción y aumentar la motilidad local, lo que contribuye a la expulsión de los gusanos de lugares como las vías respiratorias y la luz del tubo digestivo. Las quimiocinas y las citocinas liberadas por los mastocitos activados pueden atraer a los eosinófilos y provocar también su desgranulación.

## EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad humoral, y también es un importante mecanismo efector de la inmunidad innata. Expusimos brevemente la función del complemento en la inmunidad innata en el capítulo 4. Aquí describiremos con más detalle la activación y regulación del complemento.

El nombre *complemento* deriva de experimentos realizados por Jules Bordet poco después del descubrimiento de los anticuerpos. Él demostró que si se añadía suero fresco con un anticuerpo antibacteriano a las bacterias a la temperatura fisiológica (37 °C), las bacterias se lisaban. Pero si el suero se calentaba a 56 °C o más, perdía su capacidad lítica. Esta pérdida de la capacidad lítica no se debe al decaimiento de la actividad de los anticuerpos, porque los anticuerpos son relativamente estables al calor e incluso el suero calentado es capaz de aglutinar las bacterias. Bordet concluyó que el suero debía contener otro componente termolábil que ayudaba o *complementaba* a la función lítica de los anticuerpos, y a este componente se le dio después el nombre de **complemento**.

***El sistema del complemento consta de suero y proteínas de superficie celular que interactúan entre sí y con otras moléculas del sistema inmunitario de una forma muy bien regulada para generar productos que actúan eliminando microbios.*** Las proteínas del complemento son proteínas plasmáticas que son normalmente inactivas; se activan solo en condiciones particulares para generar productos que median varias funciones efectoras del complemento. Varias características de la activación del complemento son esenciales para su función normal.

- ***Al sistema del complemento lo activan microbios y anticuerpos unidos a los microbios y otros antígenos***. Los mecanismos de la activación inicial se describirán más adelante.
- ***La activación del complemento implica la proteólisis secuencial de proteínas para generar complejos enzimáticos con actividad proteolítica***. Las proteínas que adquieren actividad enzimática proteolítica por la acción de otras proteasas se llaman cimógenos. El proceso de activación secuencial del cimógeno, una característica definidora de una cascada de enzimas proteolíticas, también es característica de los sistemas de la coagulación y de la cinina. Las cascadas proteolíticas permiten realizar una amplificación tremenda, porque cada molécula de enzima activada en un paso puede generar múltiples moléculas activadas de la enzima en el siguiente.
- ***Los productos de activación del complemento se unen de forma covalente a las superficies microbianas, a anticuerpos unidos a los microbios y a otros antígenos, y a cuerpos apoptósicos.*** En la fase líquida, las proteínas del complemento son inactivas o solo se activan de forma transitoria (durante segundos), pero se activan de forma estable después de unirse a microbios, a anticuerpos o a células que están muriendo. Muchos de los productos de escisión de las proteínas del complemento con actividad biológica también se unen de forma covalente a los microbios, los anticuerpos y los tejidos en los que se activa el complemento. Esta característica asegura que la activación plena y, por tanto, las funciones biológicas del sistema del complemento se limiten a las superficies microbianas o a los lugares de unión de los anticuerpos a sus antígenos y no ocurran en la sangre.
- ***La activación del complemento la inhiben proteínas reguladoras presentes en las células normales del anfitrión y que faltan en los microbios.*** Las proteínas reguladoras son una adaptación de las células normales que minimizan el daño causado por el complemento en las células del anfitrión. Los microbios carecen de estas proteínas reguladoras, lo que permite la activación del complemento en las superficies microbianas. Los cuerpos apoptósicos carecen de inhibidores del complemento unidos a su membrana, pero pueden reclutar proteínas inhibidoras de la sangre, lo que reduce la activación del complemento y el grado de inflamación.

### Vías de activación del complemento



***Hay tres vías principales de activación del complemento: la vía clásica, que activan ciertos isotipos de anticuerpos unidos a antígenos; la vía alternativa, que activan las superficies microbianas sin anticuerpos; y la vía de la lectina, que activa una lectina del plasma que se une a las manosas situadas en los microbios*** (fig. 13-6). Los nombres *clásica* y *alternativa* surgieron porque la vía clásica se descubrió y caracterizó en primer lugar, pero la vía alternativa es más antigua en el orden filogenético. Aunque las vías de activación del complemento difieren en cómo se inician, todas ellas generan complejos enzimáticos capaces de escindir la proteína del complemento más abundante, el C3. Las vías alternativa y de la lectina son mecanismos efectores de la inmunidad innata, mientras que la vía clásica es un mecanismo importante de la inmunidad humoral adaptativa.

***El acontecimiento central en la activación del complemento es la proteólisis de la proteína del complemento C3 para generar productos con actividad biológica y la posterior unión covalente de un producto del C3, llamado C3b, a las superficies microbianas o a anticuerpos unidos a antígenos*** (v. fig. 13-6). La activación del complemento depende de la generación de dos complejos proteolíticos: la **C3-convertasa,** que escinde el C3 en dos fragmentos proteolíticos llamados C3a y C3b; y la **C5-convertasa,** que escinde el C5 en C5a y C5b. Por acuerdo, los productos proteolíticos de cada proteína del complemento se identifican por sufijos de letras en minúsculas, de modo que *a* se refiere al producto de menor tamaño y *b* al de mayor tamaño. El C3b se une mediante enlaces covalentes a la superficie microbiana o a las moléculas de anticuerpo en la zona de activación del complemento. Todas las funciones biológicas del complemento dependen de la escisión proteolítica del C3. Por ejemplo, la activación del complemento promueve la fagocitosis, porque

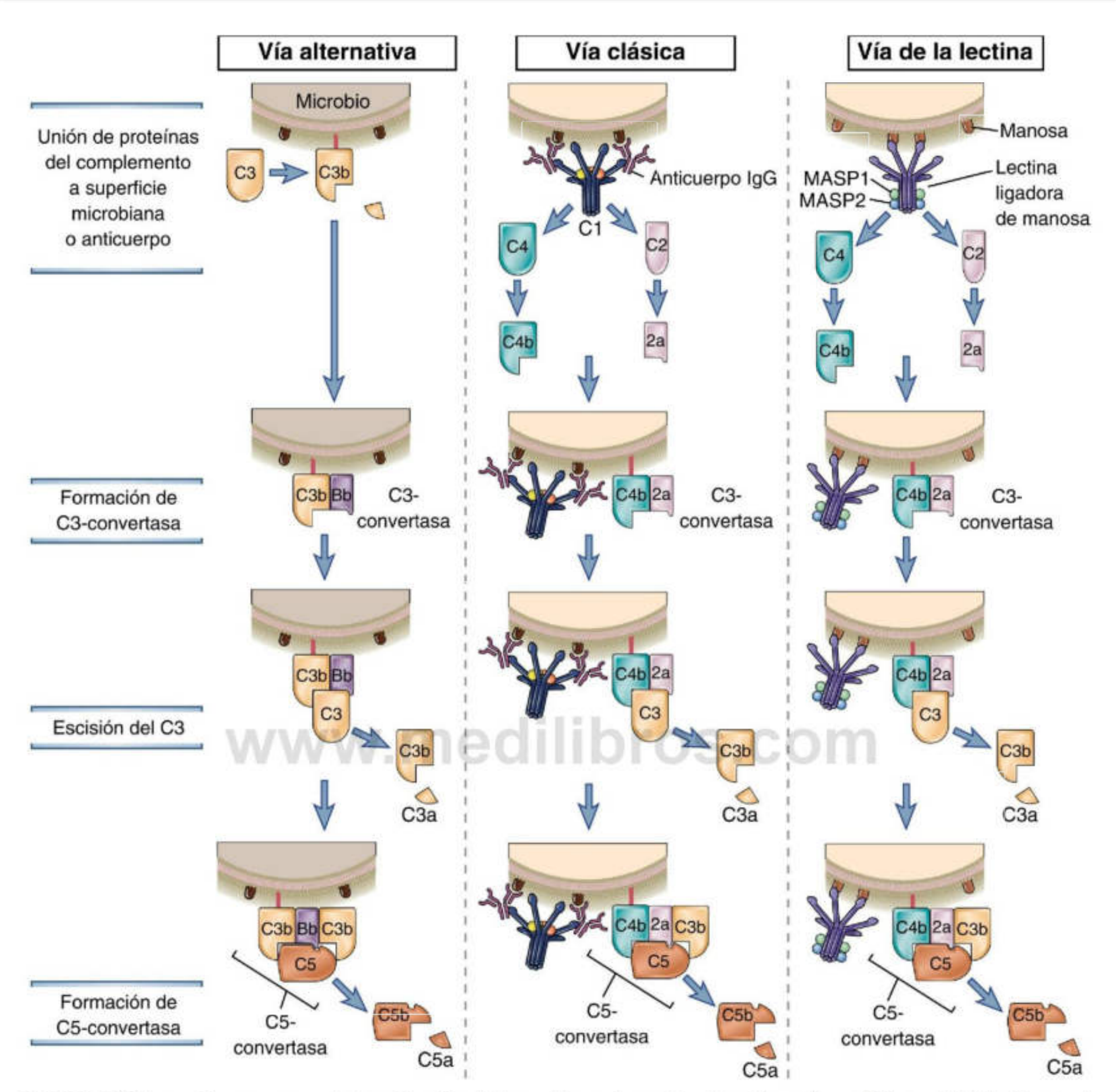



**FIGURA 13-6 Los primeros pasos de la activación del complemento por las vías alternativa, clásica y de la lectina.** La vía alternativa se activa por la unión del C3b a varias superficies activadoras, como las paredes de los microbios; la vía clásica se inicia por la unión del C1 a los complejos antígeno-anticuerpo; y la vía de la lectina se activa por la unión de una lectina plasmática a los microbios. El C3b que se genera por la acción de la C3-convertasa se une a la superficie microbiana o al anticuerpo, y se convierte en un componente de la enzima que escinde el C5 (C5-convertasa) e inicia los últimos pasos de la activación del complemento. Los últimos pasos de las tres vías son los mismos *(no mostrados)*, y el complemento activado por las tres vías ejerce las mismas funciones.



el C3b se une de forma covalente a los microbios y los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para el C3b. Los péptidos producidos por la proteólisis del C3 (y otras proteínas del complemento) estimulan la inflamación. La C5-convertasa se ensambla tras la generación previa del C3b, y esta convertasa contribuye a la inflamación (por la generación del fragmento C5a) y a la formación de poros en la membranas de las dianas microbianas. Las vías de activación del complemento difieren en cómo se produce el C3b, pero siguen una secuencia común de reacciones tras la escisión del C5.

Con esta información básica, procederemos a descripciones más detalladas de las vías alternativa, clásica y de la lectina.

### La vía alternativa

***La vía alternativa de activación del complemento da lugar a la proteólisis del C3 y a la unión estable de su producto de escisión C3b en las superficies microbianas, sin la participación***

***de los anticuerpos*** (fig. 13-7 y tabla 13-4). Normalmente se escinde continuamente en el plasma el C3 a una intensidad baja para generar C3b en un proceso que se llama activación basal del C3. La proteína C3 contiene un enlace tioéster reactivo que está enterrado en una región de la proteína conocida como dominio tioéster. Cuando se escinde el C3, las moléculas C3b sufren un cambio tridimensional llamativo y el dominio tioéster salta (un desplazamiento masivo de alrededor de 85 Å), exponiendo el enlace tioéster reactivo antes oculto. Una pequeña cantidad del C3b puede unirse mediante enlace covalente a las superficies de las células, incluidos los microbios, a través del dominio tioéster, que reacciona con los grupos amino o hidroxilo de las proteínas o de los polisacáridos de la superficie celular para formar enlaces amida o éster (fig. 13-8). Si no se forman estos enlaces, el C3b permanece en la fase acuosa y el enlace tioéster reactivo y expuesto es rápidamente hidrolizado, lo que inactiva la proteína. Como resultado de ello, no puede avanzar la activación del complemento.

Cuando el C3b sufre su cambio tridimensional posterior a la escisión, también se expone una zona de unión para una proteína plasmática llamada factor B. El factor B se une entonces a la proteína C3b, que está ahora anclada por enlaces covalentes a la superficie de un microbio o una célula del anfitrión. El factor B unido es, a su vez, escindido por una serina proteasa plasmática llamada factor D, lo que libera un pequeño fragmento llamado Ba y genera un fragmento mayor llamado Bb, que permanece unido al C3b. El complejo C3bBb es la vía C3-convertasa de la vía alternativa, y actúa escindiendo más moléculas de C3, lo que determina una secuencia de amplificación. Incluso cuando se genera C3b por las vías clásica o de la lectina, puede formar un complejo con Bb, y este complejo es capaz de escindir más C3. De este modo, C3-convertasa de la vía alternativa funciona amplificando la activación del complemento cuando se inicia por la vía alternativa, clásica o vía de la lectina. Cuando se escinde el C3, el C3b permanece unido a las células y se libera

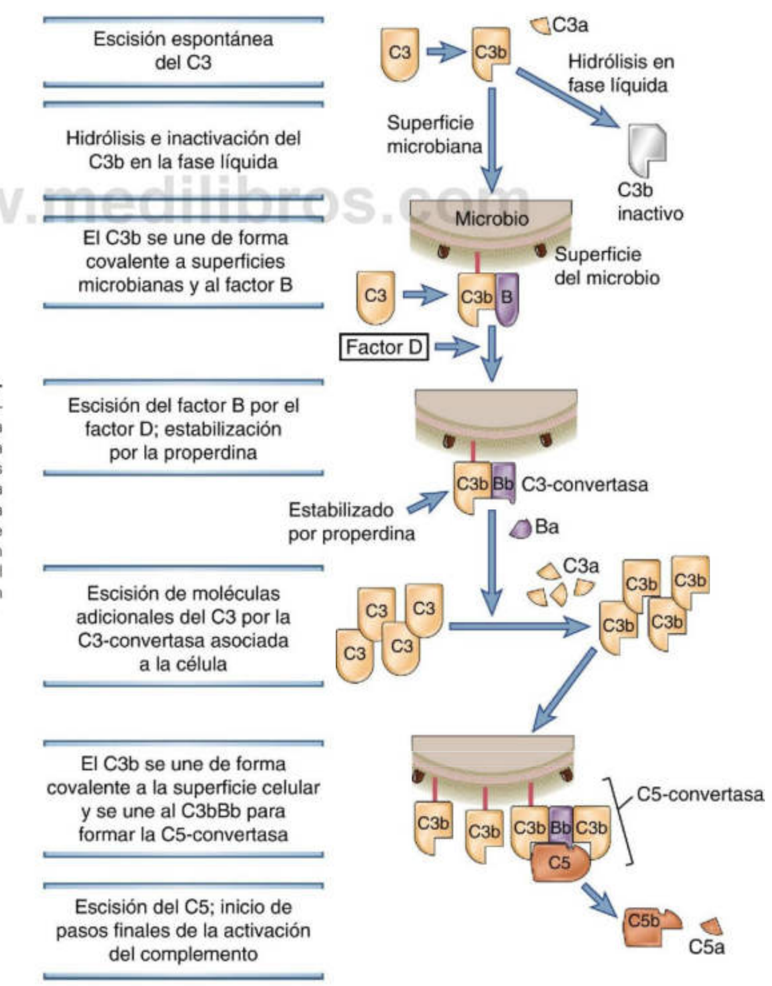




**FIGURA 13-7 La vía alternativa de activación del complemento.** La hidrólisis espontánea del C3 en el plasma lleva a la formación de una C3-convertasa en la fase líquida *(no mostrado)* y a la generación del C3b. Si el C3b se deposita en las superficies de los microbios, se une al factor B y forma la C3-convertasa de la vía alternativa. Esta convertasa escinde el C3 para producir más C3b, que se une a la superficie microbiana y participa en la formación de una C5-convertasa. La C5-convertasa escinde al C5 para generar C5b, el acontecimiento iniciador en los pasos tardíos de la activación del complemento.

**TABLA 13-4 Proteínas de la vía alternativa del complemento**

| Proteína | Estructura | Concentración sérica (μg/ml) | Función |
|---|---|---|---|
| C3 | 185 kDa (subunidad α, 110 kDa; subunidad β, 75 kDa) | 1,000-1,200 | El C3b se une a la superficie del microbio, donde funciona como opsonina y como componente de las convertasas del C3 y del C5<br>El C3a estimula la inflamación (anafilotoxina) |
| Factor B | Monómero de 93 kDa | 200 | Bb es una serina proteasa y la enzima activa de las convertasas del C3 y del C5 |
| Factor D | Monómero de 25 kDa | 1-2 | Serina proteasa plasmática; escinde al factor B cuando está unido al C3b |
| Properdina | Compuesto de hasta cuatro subunidades de 56 kDa | 25 | Estabiliza las C3-convertasas (C3bBb) en las superficies microbianas |

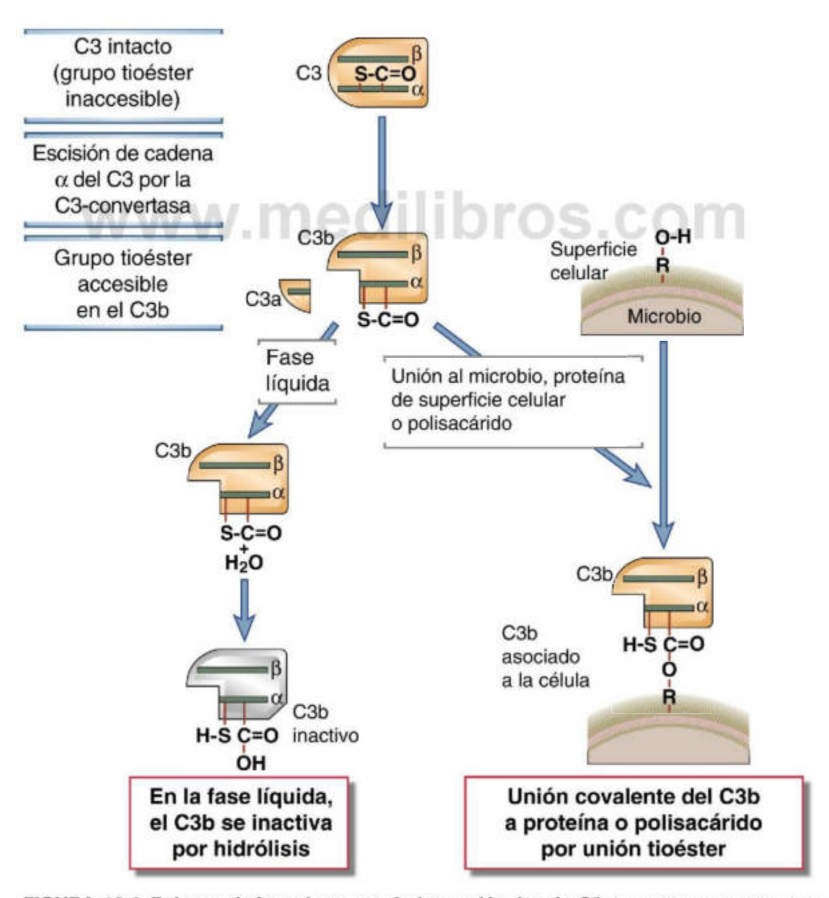



**FIGURA 13-8 Enlaces tioéster internos de las moléculas de C3.** La escisión proteolítica de la cadena α del C3 la convierte en una forma metaestable en la que los enlaces tioéster internos se exponen y se hacen sensibles al ataque nucleófilo de los átomos de oxígeno *(como se muestra)* o de nitrógeno. El resultado es la formación de enlaces covalentes con proteínas o glúcidos en las superficies celulares. El C4 tiene una estructura homóloga al C3 y tiene un grupo tioéster idéntico.

C3a. Este fragmento soluble tiene varias actividades biológicas que se expondrán más adelante.

***La activación de la vía alternativa se produce fácilmente en las superficies microbianas, pero no en las células de los mamíferos.*** Si se forma el complejo C3bBb en las células de los mamíferos, se degrada rápidamente y la reacción se termina por la acción de varias proteínas reguladoras presentes en estas células (que se expondrán más adelante). La falta de proteínas reguladoras en los microbios permite la unión y activación de la C3-convertasa de la vía alternativa. Además, otra proteína de la vía alternativa, llamada properdina, puede unirse al complejo C3bBb y estabilizarlo, y la unión de la properdina tiende a suceder en el microbio pero no en las células normales del anfitrión. La properdina es el único regulador positivo conocido del complemento.

Algunas moléculas C3b generadas por la C3-convertasa de la vía alternativa se unen a la propia convertasa. Esto da lugar a la formación de un complejo que contiene una estructura Bb y dos moléculas del C3b, que actúa como la C5-convertasa de la vía alternativa, que escindirá el C5 e iniciará los pasos tardíos de activación del complemento.

### La vía clásica

***La vía clásica la inicia la unión de la proteína del complemento C1 a los dominios $C_H2$ de la IgG o al $C_H3$ de las moléculas de IgM que se han unido al antígeno*** (fig. 13-9 y tabla 13-5). Entre los anticuerpos IgG, la IgG3 y la IgG1 (en los seres humanos) son activadores más eficientes del complemento que las demás subclases. El C1 es un gran complejo proteínico multimérico compuesto de las subunidades C1q, C1r y C1s; el C1q se une al anticuerpo, y el C1r y el C1s son proteasas. La subunidad C1q se compone de una serie radial en forma de paraguas de seis cadenas, cada una con una cabeza globular conectada por un brazo similar al colágeno a un tallo central (fig. 13-10). Este hexámero ejerce la función de reconocimiento de la molécula y se une específicamente a las regiones Fc de la cadena pesada μ y de algunas γ.

***Solo los anticuerpos unidos a los antígenos y no los anticuerpos libres circulantes pueden iniciar la vía clásica de activación*** (fig. 13-11). La razón de esto es que cada molécula de C1q debe unirse a al menos dos cadenas pesadas de Ig para activarse y cada región Fc de Ig tiene solo una sola de unión para el C1q. Por tanto, dos o más regiones Fc deben ser accesibles al C1 con el fin de iniciar la activación de la vía clásica. Como cada molécula de IgG tiene solo una región Fc, deben acercarse múltiples moléculas de IgG antes de que el C1q pueda unirse, y solo se acercan múltiples anticuerpos IgG cuando se unen a un antígeno multivalente. Aunque la IgM libre (circulante) es pentamérica, no se une al C1q, porque las regiones Fc de la IgM libre están en una configuración que es inaccesible al C1q. La unión de la IgM a un antígeno induce un cambio tridimensional que expone las regiones de unión al C1q en las regiones Fc y permite al C1q unirse. Debido a su estructura pentamérica, una sola molécula de IgM puede unirse a dos moléculas de C1q, y esta es una razón por la que la IgM se une con mayor eficacia al complemento (también llamada fijadora del complemento) que la IgG.

El C1r y el C1s son serina proteasas, que forman un tetrámero que contiene dos moléculas de cada proteína. La unión de dos o más cabezas globulares de C1q a las regiones Fc de la IgG o de la IgM lleva a una activación enzimática del C1r asociado, que escinde y activa el C1s (v. fig. 13-9). El C1s activado escinde a la siguiente proteína en la cascada, el

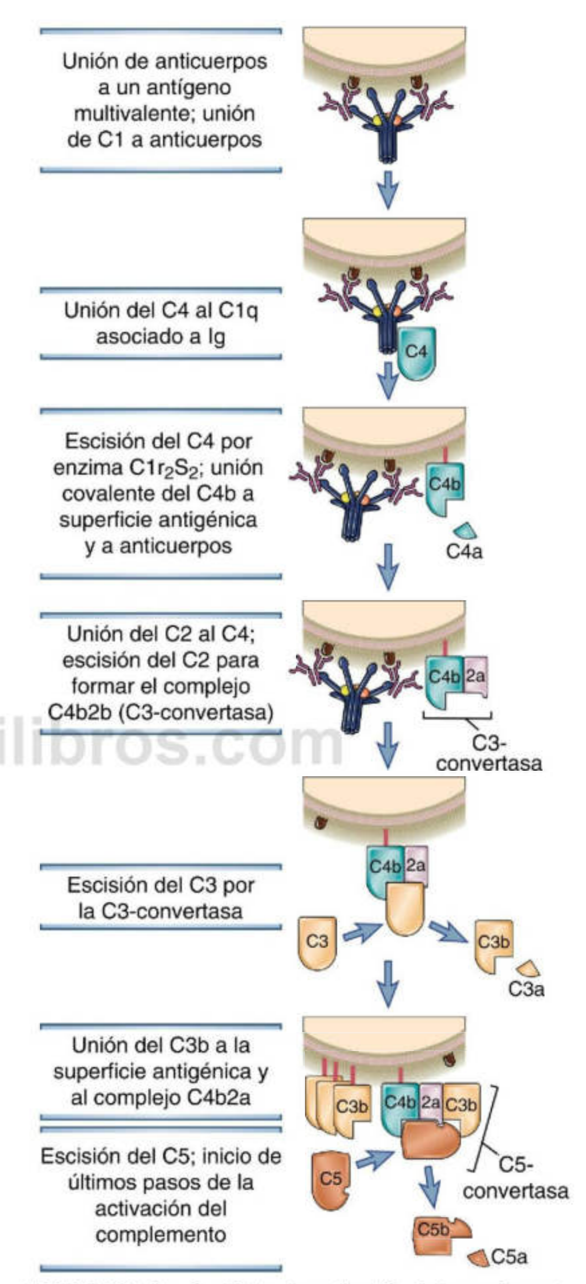



**FIGURA 13-9 La vía clásica de activación del complemento.** Los complejos antígeno-anticuerpo que activan la vía clásica pueden ser solubles, estar fijados a la superficie de las células *(como se muestra)* o depositarse en las matrices extracelulares. La vía clásica la inicia la unión del C1 a moléculas de anticuerpo unidas a su antígeno, lo que lleva a la producción de las convertasas del C3 y del C5 unidas a las superficies donde se depositó el anticuerpo. La C5-convertasa escinde el C5 para iniciar los últimos pasos de la activación del complemento.

**TABLA 13-5 Proteínas de la vía clásica del complemento**

| Proteína | Estructura | Concentración sérica (μg/ml) | Función |
|---|---|---|---|
| C1 ($C1qr_2s_2$) | 750 kDa | | Inicia la vía clásica |
| C1q | 460 kDa; hexámero de tres parejas de cadenas (22, 23, 24 kDa) | 75-150 | Se une a la porción Fc del anticuerpo que se ha unido al antígeno, a células apoptósicas y a superficies catiónicas |
| C1r | Dímero de 85 kDa | 50 | Serina proteasa; escinde el C1s para convertirlo en una proteasa activa |
| C1s | Dímero de 85 kDa | 50 | Serina proteasa; escinde el C4 y el C2 |
| C4 | 210 kDa, trímero de cadenas de 97, 75 y 33 kDa | 300-600 | El C4b se une de forma covalente a la superficie de un microbio o célula, donde el anticuerpo está unido y el complemento activado<br>El C4b se une al C2 para su escisión por el C1s<br>El C4a estimula la inflamación (anafilotoxina) |
| C2 | Monómero de 102 kDa | 20 | El C2a es una serina proteasa y funciona como la enzima activa de las convertasas del C3 y del C5 para escindir el C3 y el C5 |
| C3 | Véase la tabla 13-4 | | |

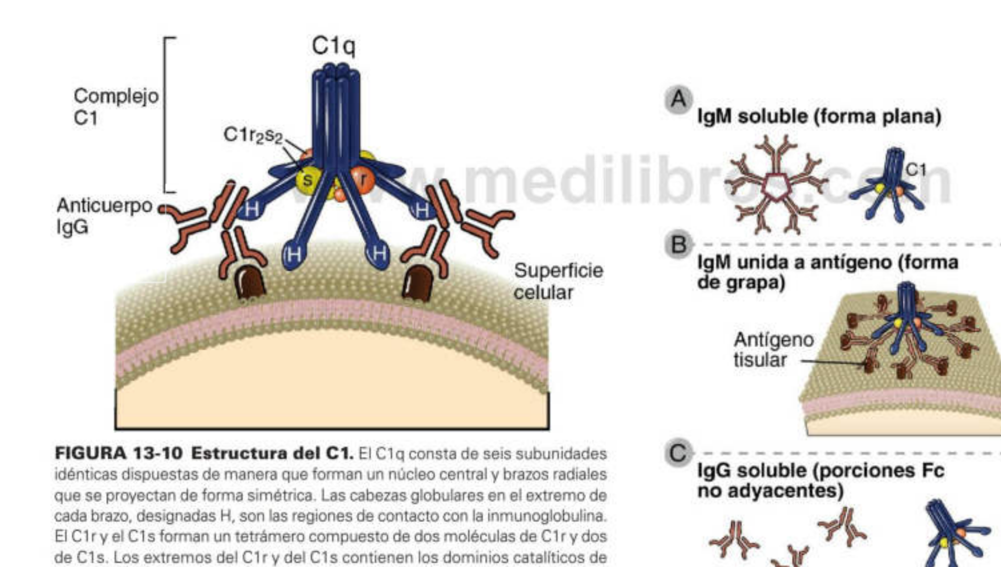





**FIGURA 13-10 Estructura del C1.** El C1q consta de seis subunidades idénticas dispuestas de manera que forman un núcleo central y brazos radiales que se proyectan de forma simétrica. Las cabezas globulares en el extremo de cada brazo, designadas H, son las regiones de contacto con la inmunoglobulina. El C1r y el C1s forman un tetrámero compuesto de dos moléculas de C1r y dos de C1s. Los extremos del C1r y del C1s contienen los dominios catalíticos de estas proteínas. Un tetrámero C1r2s2 envuelve los brazos radiales del complejo C1q de forma que yuxtapone los dominios catalíticos del C1r y del C1s.

**FIGURA 13-11 Unión del C1 a las porciones Fc de la IgM y la IgG.** El C1 debe unirse a dos o más porciones Fc para iniciar la cascada del complemento. Las porciones Fc de la IgM pentamérica soluble no son accesibles al C1 **(A)**. Después de que la IgM se una a antígenos adheridos a la superficie, sufre un cambio, de forma que le permite unirse al C1 y activarlo **(B)**. Las moléculas solubles de IgG no activarán el C1, porque cada IgG tiene solo una región Fc **(C)**, pero después de unirse a los antígenos de la superficie celular, las porciones Fc adyacentes de la IgG pueden unirse al C1 y activarlo **(D)**.

C4, para generar C4b. (Se libera el fragmento C4a, de menor tamaño, y tiene actividades biológicas que se describirán más adelante.) El C4 es homólogo al C3, y el C4b contiene un enlace tioéster interno, similar al del C3b, que forma enlaces amida o éster covalentes con el complejo antígeno-anticuerpo o con la superficie de una célula adyacente a la que se haya unido el anticuerpo. Esta unión del C4b asegura que la vía clásica de activación proceda en una superficie celular o en inmunocomplejos. La siguiente proteína del complemento, el C2, forma entonces complejos con el C4b unido a la superficie celular y es escindido por una molécula de C1s cercana para generar un fragmento soluble C2b de importancia desconocida y un fragmento de mayor tamaño C2a que permanece unido

físicamente al C4b en la superficie celular. (Observe que la nomenclatura de los fragmentos C2 es diferente a la de otras proteínas del complemento, el fragmento unido, mayor, se llama pieza *a* y el liberado fragmento *b*.) El complejo C4b2a resultante es la C3-convertasa de la vía clásica; tiene la capacidad de unirse al C3 y de escindirlo mediante proteólisis. La unión de este complejo enzimático al C3 está mediada por el componente C4b, y la proteólisis está catalizada por el componente C2a. La escisión del C3 da lugar a la eliminación del fragmento pequeño C3a y el C3b puede formar enlaces covalentes con las superficies celulares o con el anticuerpo allí donde se inició la activación del complemento. Una vez que se deposita el C3b, puede unirse al factor B y generar más C3-convertasa por la vía alternativa, como se expuso antes. El efecto neto de los múltiples pasos enzimáticos y de la amplificación es que una sola molécula de C3-convertasa puede llevar al depósito de cientos o miles de moléculas del C3b en la superficie celular donde se activó el complemento. Los primeros pasos clave de las vías alternativa y clásica son análogos: el C3 en la vía alternativa es homólogo al C4 en la vía clásica y el factor B es homólogo al C2.

Algunas moléculas de C3b generadas por la C3-convertasa de la vía clásica se unen a la convertasa (como en la vía alternativa) y forman un complejo C4b2a3b. Este complejo funciona como C5-convertasa de la vía clásica; escinde al C5 e inicia los últimos pasos de la activación del complemento.

Una forma inusual no dependiente del anticuerpo pero dependiente de C1 de la vía clásica, que se activa por la unión de glúcidos a una lectina de la superficie celular, se produce en las infecciones neumocócicas. Los macrófagos de la zona marginal del bazo expresan una lectina del tipo C en la superficie celular llamada SIGN-R1, que puede reconocer el polisacárido neumocócico y también unirse al C1q. La unión multivalente de toda la bacteria o del polisacárido a SIGN-R1 activa la vía clásica y permite cubrir al neumococo de C3b. Este es un ejemplo de una lectina de la superficie celular que media la activación de la vía clásica, pero sin necesidad del anticuerpo.



### *La vía de la lectina*

***La vía de la lectina de activación del complemento se produce sin el anticuerpo por la unión de polisacáridos microbianos a lectinas circulantes, como la lectina ligadora de manosa (o manano) (MBL, del inglés* mannose-binding lectin*) o las ficolinas plasmáticas*** (tabla 13-6). Estas lectinas solubles son proteínas análogas al colágeno que tienen una estructura que recuerda al C1q (v. fig. 4-10). La MBL, la ficolina L y la ficolina H son proteínas plasmáticas; la ficolina M la secretan, sobre todo, los macrófagos activados en los tejidos. La MBL es un miembro de la familia de la colectina y tiene un dominio similar al colágeno N terminal y un dominio C terminal de reconocimiento de glúcidos (lectina). Las ficolinas tienen una estructura similar con un dominio similar al colágeno N terminal y un dominio similar al fibrinógeno C terminal. Los dominios similares al colágeno ayudan a ensamblar estructuras helicoidales triples básicas, que pueden formar oligómeros de orden mayor. La MBL se une a las manosas situadas en los polisacáridos; el dominio similar al fibrinógeno de la ficolina se une a glucanos que contienen *N*-acetilglucosamina. El MBL y las ficolinas se asocian a serina proteasas asociadas a la MBL (MASP, del inglés *MBL-associated serine proteases*) como la MASP1, la MASP2 y la MASP3 (v. tabla 13-6). Las proteínas MASP tienen una estructura homóloga a las proteasas C1r y C1s, y sirven a una función similar, es decir, la escisión del C4 y el C2 para activar la vía del complemento. Los oligómeros de orden mayor de la MBL se asocian a la MASP1 y la MASP2, aunque también pueden formarse complejos MASP3/MASP2. La MASP1 (o MASP3) puede formar un complejo tetramérico con la MASP2 similar al formado por el C1r y el C1s, y la MASP2 es la proteasa que escinde el C4 y el C2. Los acontecimientos posteriores de esta vía son idénticos a los que ocurren en la vía clásica.

**TABLA 13-6 Proteínas de la vía de la lectina del complemento**

| Proteína | Estructura | Concentración sérica (μg/ml) | Función |
|---|---|---|---|
| Lectina ligadora de manosa | Trímero helicoidal de cadena de 32 kDa y dímeros a hexámeros de esta hélice triple | 1-8 | Aglutinina, opsonina, fijación del complemento |
| Ficolina M (ficolina 1) | Trímero helicoidal de cadena de 34 kDa y un tetrámero de esta hélice triple | Indetectable | Aglutinina, opsonina, fijación del complemento |
| Ficolina L (ficolina 2) | Trímero helicoidal de cadena de 34 kDa y un tetrámero de esta hélice triple | 1-7 | Aglutinina, opsonina, fijación del complemento |
| Ficolina H (ficolina 3) | Trímero helicoidal de cadena de 34 kDa y un tetrámero de esta hélice triple | 6-83 | Aglutinina, opsonina, fijación del complemento |
| MASP1 | Homodímero de 90 kDa; homólogo a C1r/C1s | 2-13* | Forma complejo con MASP2 y colectinas o ficolinas, y activa MASP3 |
| MASP2 | Homodímero de 110 kDa; homólogo a C1r/C1s | 2-13 | Forma complejo con las lectinas, especialmente ficolina 3 |
| MASP3 | Homodímero de 76 kDa; homólogo a C1r/C1s | 0.02-1 | Se asocia a colectinas o ficolinas y MASP1, y escinde C4 |

*Las concentraciones publicadas pueden haber estado influidas por la reactividad cruzada de los anticuerpos con MASP3; las concentraciones de este último derivan del uso de anticuerpos monoclonales específicos. La mayoría de estas son proteínas plasmáticas, excepto la ficolina M, que secretan los macrófagos activados.

**TABLA 13-7 Proteínas de los últimos pasos de la activación del complemento**

| Proteína | Estructura | Concentración sérica (μg/ml) | Función |
|---|---|---|---|
| C5 | Dímero de 190 kDa de cadenas de 115 y 75 kDa | 80 | El C5b inicia el ensamblaje del MAC<br>El C5a estimula la inflamación (anafilotoxina) |
| C6 | Monómero de 110 kDa | 45 | Componente del MAC: se une al C5b y acepta el C7 |
| C7 | Monómero de 100 kDa | 90 | Componente del MAC: se une al C5b,6 y se inserta en las membranas lipídicas |
| C8 | Trímero de 155 kDa de cadenas de 64, 64 y 22 kDa | 60 | Componente del MAC: se une al C5b,6,7 e inicia la unión y polimerización del C9 |
| C9 | Monómero de 79 kDa | 60 | Componente del MAC: se une al C5b,6,7,8 y polimeriza para formar poros en la membrana |

*MAC*, complejo de ataque a la membrana.

***Últimos pasos en la activación del complemento***

***Las C5-convertasas generadas por las vías alternativa, clásica o de la lectina inician la activación de los componentes finales del sistema del complemento, que culmina en la formación del complejo citolítico de ataque de la membrana (MAC)*** (tabla 13-7 y fig. 13-12). Las C5-convertasas escinden al C5 en un pequeño fragmento C5a que se libera y un fragmento C5b de dos cadenas que permanece unido a las proteínas del complemento depositadas en la superficie celular. El C5a tiene potentes efectos biológicos sobre varias células que se expondrán más adelante en este capítulo. El resto de los componentes de la cascada del complemento, el C6, el C7, el C8 y el C9, son proteínas con una estructura relacionada desprovistas de actividad enzimática. El C5b mantiene transitoriamente una estructura tridimensional capaz de unirse a las siguientes proteínas de la cascada, el C6 y el C7. El componente C7 del complejo C5b,6,7 resultante es hidrófobo y se inserta en la bicapa lipídica de las membranas celulares, donde se convierte en un receptor de afinidad alta para la molécula C8. La proteína C8 es un trímero compuesto de tres cadenas distintas, una de las cuales se une al complejo C5b,6,7 y forma un heterodímero covalente con la segunda cadena; la tercera cadena se inserta en la bicapa lipídica de la membrana. Este complejo C5b,6,7,8 (C5b-8) insertado de forma estable tiene una capacidad limitada de lisar células. La formación de un MAC completamente activo se consigue mediante la unión del C9, el último componente de las cascadas del complemento, al complejo C5b-8. El C9 es una proteína sérica que polimeriza en el lugar de unión del C5b-8 para formar poros en las membranas plasmáticas. Estos poros son de unos 100 Å de diámetro, y forman conductos que permiten el movimiento libre del agua y los iones. La entrada de agua da lugar a una

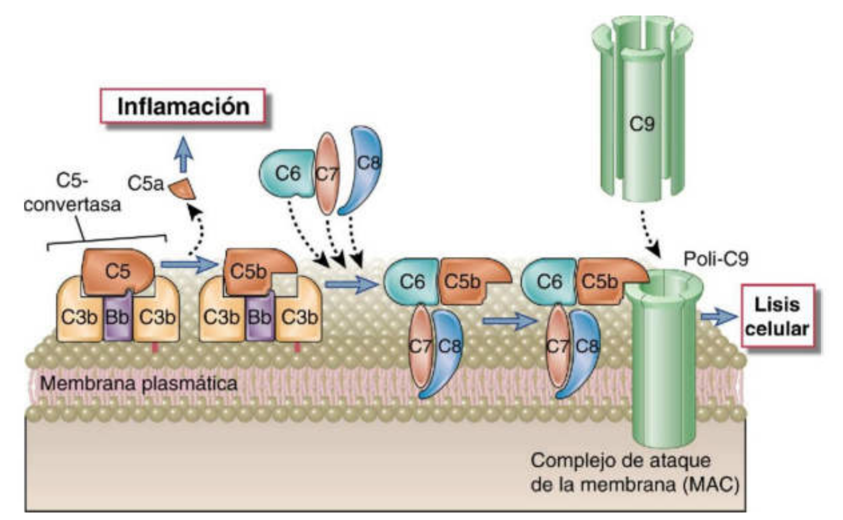



**FIGURA 13-12 Últimos pasos en la activación del complemento y formación del MAC.** La C5-convertasa asociada a la célula escinde el C5 y genera C5b, que se une a la convertasa. El C6 y el C7 se unen de forma secuencial y el complejo C5b,6,7 se inserta directamente en la membrana plasmática, seguido de la inserción del C8. Pueden polimerizar entonces hasta 15 moléculas de C9 alrededor del complejo para formar el MAC, lo que crea poros en la membrana e induce la lisis celular. El C5a liberado en la proteólisis de C5 estimula la inflamación.

tumefacción osmótica y a la ruptura de las células en cuya superficie se depositó el MAC. Los poros formados por el C9 polimerizado son similares a los poros de la membrana formados por la perforina, la proteína granular histolítica que se encuentra en los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK (v. capítulo 11), y el C9 tiene una estructura homóloga a la perforina.

## Receptores para proteínas del complemento

***Muchas de las actividades biológicas del sistema del complemento están mediadas por la unión de fragmentos del complemento a receptores de membrana expresados en varios tipos celulares.*** Los receptores mejor caracterizados son específicos de los fragmentos del C3 y se describirán aquí (tabla 13-8). Otros receptores son los del C3a, el C4a y el C5a, que estimulan la inflamación y algunos que regulan la activación del complemento.

- ***El receptor para el complemento del tipo 1 (CR1 o CD35) funciona, sobre todo, para promover la fagocitosis de partículas cubiertas de C3b y C4b y la eliminación de inmunocomplejos de la circulación.*** El CR1 es un receptor de afinidad alta por el C3b y el C4b. Se expresa, sobre todo, en las células derivadas de la médula ósea, como los eritrocitos, los neutrófilos, los monocitos, los macrófagos, los eosinófilos y los linfocitos T y B; también se encuentra en las células dendríticas foliculares de los folículos de los órganos linfáticos periféricos. Los fagocitos usan este receptor para unirse a partículas opsonizadas con C3b o C4b e interiorizarlas. La unión de partículas cubiertas del C3b o C4b al CR1 transduce también señales que activan los mecanismos microbicidas de los fagocitos, especialmente cuando el receptor para el Fcγ es estimulado por la unión a partículas cubiertas de anticuerpos. El CR1 situado en los eritrocitos se une a los inmunocomplejos circulantes con C3b y C4b unidos, y transporta los complejos al hígado y el bazo. Aquí, los fagocitos eliminan los inmunocomplejos de la superficie de los eritrocitos, y estos continúan circulando. El CR1 también es un regulador de la activación del complemento (v. siguiente apartado).
- ***El receptor para el complemento del tipo 2 (CR2 o CD21) funciona estimulando respuestas inmunitarias humorales al potenciar la activación del linfocito B por el antígeno y promover el atrapamiento de complejos antígeno-anticuerpo en los centros germinales.*** El CR2 está presente en los linfocitos B, las células dendríticas foliculares y algunas células epiteliales. Se une específicamente a los productos de escisión del C3b, llamados C3d, C3dg e iC3b (i se refiere a inactivo), que se generan en la proteólisis mediada por el factor I (que se expone más adelante). En los linfocitos B, el CR2 se expresa como parte de un complejo trimolecular que incluye otras dos proteínas unidas de forma no covalente llamadas CD19 y CD81(o diana del anticuerpo antiproliferativo 1 [TAPA-1]). Este complejo envía señales a los linfocitos B que aumentan las respuestas de los linfocitos B al antígeno (v. fig. 7-20). En las células dendríticas foliculares, el CR2 sirve para atrapar complejos antígeno-anticuerpo cubiertos de iC3b y C3dg en los centros germinales. Las funciones del complemento en la activación del linfocito B se describirán más adelante.

  En los seres humanos, el CR2 es un receptor de superficie celular para el virus de Epstein-Barr, un virus herpes que causa la mononucleosis infecciosa y también está relacionado con varios tumores malignos. El virus de Epstein-Barr infecta los linfocitos B mediante el CR2, infecta estas células y puede permanecer latente en las células infectadas durante toda la vida.
- ***El receptor para el complemento del tipo 3, también llamado Mac-1 (CR3, CD11bCD18), es una integrina que funciona como un receptor para el fragmento iC3b generado por la proteólisis del C3b.*** Mac-1 se expresa en los neutrófilos, los fagocitos mononucleares, los mastocitos y los linfocitos NK. Es un miembro de la familia de las integrinas de receptores de la superficie celular (v. capítulo 3) y consta de una cadena α (CD11b) unida de forma no covalente a una cadena β (CD18) que es idéntica a las cadenas β de dos



**TABLA 13-8 Receptores para los fragmentos del C3**

| Receptor | Estructura | Ligandos | Distribución celular | Función |
|---|---|---|---|---|
| Receptor del complemento del tipo 1 (CR1, CD35) | 160-250 kDa; múltiples CCPR | C3b > C4b > iC3b | Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos B y T, eritrocitos, eosinófilos, FDC | Fagocitosis<br>Eliminación de inmunocomplejos<br>Promueve la disociación de las C3-convertasas al actuar como cofactor de la escisión del C3b y del C4b |
| Receptor del complemento del tipo 2 (CR2, CD21) | 145 kDa; múltiples CCPR | C3d, C3dg > iC3b | Linfocitos B, FDC, epitelio nasofaríngeo | Correceptor para la activación del linfocito B<br>Atrapa antígenos en centros germinales<br>Receptor para el VEB |
| Receptor del complemento del tipo 3 (CR3, Mac-1, CD11bCD18) | Integrina, con cadena α de 165 kDa y cadena β2 de 95 kDa | iC3b, ICAM-1; también se une a los microbios | Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos NK | Fagocitosis<br>Adhesión del leucocito al endotelio (vía ICAM-1) |
| Receptor del complemento del tipo 4 (CR4, p150,95, CD11cCD18) | Integrina, con cadena α de 150 kDa y cadena β2 de 95 kDa | iC3b | Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos NK | Fagocitosis, ¿adhesión celular? |

*CCPR*, repeticiones de la proteína de control del complemento; *FDC*, células dendríticas foliculares; *ICAM-1*, molécula de adhesión intercelular 1; *VEB*, virus de Epstein-Barr.

moléculas de integrina estrechamente relacionadas, el antígeno asociado a la función del leucocito 1 (LFA-1, del inglés *leucocyte function-associated antigen 1*) y p150,95. Mac-1, situado en los neutrófilos y los monocitos, promueve la fagocitosis de los microbios opsonizados con iC3b. Además, Mac-1 puede reconocer directamente bacterias para la fagocitosis, al unirse a algunas moléculas microbianas desconocidas (v. capítulo 4). También se une a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, del inglés *intercellular adhesion molecule 1*) situada en las células endoteliales y promueve la unión estable de los leucocitos al endotelio, incluso sin la activación del complemento. Esta unión lleva al reclutamiento de leucocitos en los lugares de infección y lesión tisular (v. capítulo 3).

- ***El receptor para el complemento del tipo 4 (CR4, p150,95, CD11c/CD18) es otra integrina con una cadena α diferente (CD11c) y la misma cadena β que Mac-1.*** También se une al iC3b, y la función de este receptor es probablemente análoga a la de Mac-1. El CD11c se expresa de forma abundante en las células dendríticas y se usa como marcador de este tipo de célula.
- ***El receptor para el complemento de la familia de las inmunoglobulinas (CRIg) se expresa en la superficie de los macrófagos del hígado conocidos como células de Kupffer.*** El CRIg es una proteína integral de la membrana con una región extracelular compuesta de dominios de Ig. Se une a los fragmentos del complemento C3b e iC3b y participa en la eliminación de las bacterias opsonizadas y de otros microorganismos patógenos de transmisión hemática.

## Regulación de la activación del complemento

***La activación de la cascada del complemento y la estabilidad de las proteínas activas del complemento están muy bien reguladas para evitar que el complemento se active en las células normales del anfitrión y limitar la duración de su activación incluso en los microbios y en los complejos antígeno-anticuerpos.*** La regulación del complemento está mediada por varias proteínas circulantes y de membrana (tabla 13-9). Muchas de estas proteínas, así como varias proteínas de las vías clásica y alternativa, pertenecen a una familia llamada reguladores de la actividad del complemento (RCA, del inglés *regulators of complement activity*) y las codifican genes homólogos que se localizan adyacentes entre sí en el genoma.

Es necesario regular la activación del complemento por dos razones. Primera, hay una activación baja del complemento espontánea, y si se la deja seguir, el resultado puede ser dañino para las células normales y los tejidos. Segunda, incluso cuando se activa el complemento allí donde es necesario, como en un microbio o un complejo antígeno-anticuerpo, necesita ser controlado, porque los productos de degradación de las proteínas del complemento pueden difundirse a las células adyacentes y dañarlas. Diferentes mecanismos reguladores inhiben la formación de las C3-convertasas en los primeros pasos de la activación del complemento, rompen e inactivan las convertasas del C3 y del C5, e inhiben la formación del MAC en los últimos pasos de la vía del complemento.

- ***La actividad proteolítica del C1r y del C1s la inhibe una proteína plasmática llamada inhibidor del C1 (C1 INH).*** El C1 INH es un inhibidor de serina proteasa (serpina) que imita los sustratos normales del C1r y del C1s. Si el C1q se une a un anticuerpo y comienza el proceso de activación del complemento, el C1 INH se convierte en una diana de la actividad enzimática del $C1r_2$-$C1s_2$ unido. El C1 INH es escindido por estas proteínas del complemento y se une a ellas de forma covalente, y, como resultado de ello, el tetrámero $C1r_2$-$C1s_2$ se disocia del C1q, lo que detiene la activación por la vía clásica (fig. 13-13). De esta forma, el C1 INH impide la acumulación del $C1r_2$-$C1s_2$ con actividad

**TABLA 13-9 Reguladores de la activación del complemento**

| Receptor | Estructura | Distribución | Interactúa con | Función |
|---|---|---|---|---|
| Inhibidor del C1 (C1 INH) | 104 kDa | Proteína plasmática; conc. 200 μg/ml | C1r, C1s | Inhibidor de serina proteasa; se une al C1r y al C1s, y los disocia del C1q |
| Factor I | Dímero de 88 kDa de subunidades de 50 y 38 kDa | Proteína plasmática; conc. 35 μg/ml | C4b, C3b | Serina proteasa; escinde al C3b y al C4b usando el factor H, la MCP, la C4BP o el CR1 como cofactores |
| Factor H | 150 kDa; múltiples CCPR | Proteína plasmática; conc. 480 μg/ml | C3b | Se une al C3b y desplaza al Bb Cofactor en la escisión del C3b mediada por el factor I |
| Proteína ligadora del C4 (C4BP) | 570 kDa; múltiples CCPR | Proteína plasmática; conc. 300 μg/ml | C4b | Se une al C4b y desplaza al C2 Cofactor en la escisión del C4b mediada por el factor I |
| Cofactor de membrana para proteína (MCP, CD46) | 45-70 kDa; cuatro CCPR | Leucocitos, células epiteliales, células endoteliales | C3b, C4b | Cofactor en la escisión del C3b y del C4b mediada por el factor I |
| Factor acelerador de la degradación (DAF) | 70 kDa; ligado al GPI, cuatro CCPR | Células sanguíneas, células endoteliales, células epiteliales | C4b2a, C3bBb | Desplaza al C2a del C4b y al Bb del C3b (disociación de C3-convertasas) |
| CD59 | 18 kDa; ligado al GPI | Células sanguíneas, células endoteliales, células epiteliales | C7, C8 | Bloquea la unión del C9 y evita la formación del MAC |

*CCPR*, repeticiones de la proteína de control del complemento; *conc.*, concentración; *GPI*, glucofosfatidilinositol; *MAC*, complejo de ataque de la membrana.

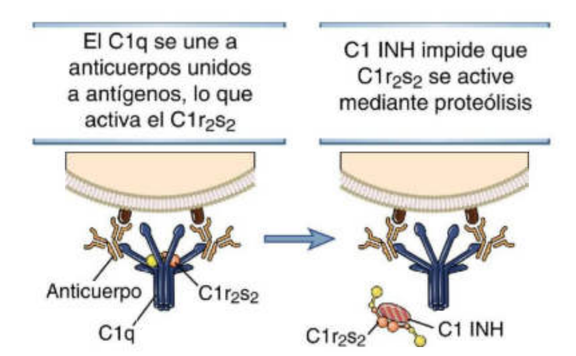



**FIGURA 13-13 Regulación de la actividad del C1 por el C1 INH.** El C1 INH desplaza al C1r2s2 del C1q y termina la activación de la vía clásica.

enzimática en el plasma y limita el tiempo durante el cual se dispone de $C1r_2$-$C1s_2$ activo para activar los pasos posteriores de la cascada del complemento. Una enfermedad hereditaria autosómica dominante llamada **edema angioneurótico hereditario** se debe a una deficiencia del C1 INH. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son la acumulación aguda intermitente del líquido de edema en la piel y la mucosa, lo que causa dolor abdominal, vómitos, diarrea y una obstrucción de la vía respiratoria que puede acabar con la vida. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de la proteína C1 INH están suficientemente reducidas (< 20 a 30% de lo normal) como para que la activación del C1 por los inmunocomplejos no esté adecuadamente controlada y aumente la escisión del C4 y del C2. Los mediadores de la formación del edema en los pacientes con edema angioneurótico hereditario son un fragmento proteolítico del C2, llamado C2 cinina, y la bradicinina. El C1 INH es un inhibidor de otras serina proteasas plasmáticas además del C1, como la calicreína y el factor de la coagulación XII, y tanto la calicreína como el factor XII activados pueden promover una mayor formación de bradicinina. Ahora se ha usado el C1 INH recombinante para tratar a los pacientes con esta deficiencia.



- ***El ensamblaje de los componentes de las convertasas del C3 y del C5 lo inhiben la unión de proteínas reguladoras al C3b y el C4b depositados en las superficies celulares*** (fig. 13-14). Si se deposita el C3b en las superficies de las células normales de los mamíferos, puede unirse a varias proteínas de la membrana, como la proteína cofactor de membrana (MCP, del inglés *membrane cofactor protein*, o CD46), el receptor para el complemento del tipo 1 (CR1), el factor acelerador de la degradación (DAF, del inglés *decay-accelerating factor*) y una proteína plasmática llamada factor H. El C4b depositado en las superficies celulares se une de forma análoga al DAF, el CR1, la MCP y otra proteína plasmática llamada proteína ligadora del C4 (C4BP, del inglés *C4-binding protein*). Al unirse al C3b o el C4b, estas proteínas inhiben de forma competitiva la unión de otros componentes de la C3-convertasa, como el Bb de la vía alternativa y el C2a de la vía clásica, lo que bloquea más la progresión de la cascada del complemento. (El factor H inhibe la unión del Bb al C3b, y es así un regulador de la vía alternativa, pero no de la clásica.) La MCP, el CR1 y el DAF los producen las células de los mamíferos, pero no los microbios. Por tanto, estos reguladores del complemento inhiben de forma selectiva la activación del complemento en las células del anfitrión y permiten que proceda la activación del complemento en los microbios. Además, las superficies celulares ricas en ácido siálico favorecen la unión del factor proteínico regulador H sobre el factor proteínico de la vía alternativa B. Las células de los mamíferos expresan mayores cantidades de ácido siálico que la mayoría de los microbios, que es otra razón de que no se active el complemento en las células normales del anfitrión y se permita en los microbios.

  DAF es una proteína de membrana ligada al glucofosfatidilinositol que se expresa en las células endoteliales y en los eritrocitos. Una deficiencia en las células troncales hematopoyéticas de la enzima necesaria para formar los enlaces proteína-lípido da lugar a la imposibilidad de expresar muchas proteínas de membrana ligadas al glucofosfatidilinositol, incluidas DAF y CD59 (v. más adelante), y produce una enfermedad llamada **hemoglobinuria paroxística nocturna.** La enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de hemólisis intravascular, atribuibles, al menos en parte, a la activación descontrolada del complemento en la superficie de los eritrocitos. La hemólisis intravascular recurrente conduce a su vez a una anemia hemolítica crónica y a una trombosis venosa. Una característica inusual de esta enfermedad es que la mutación génica causal no se hereda, sino que es una mutación adquirida en las células troncales hematopoyéticas.
- ***Al C3b asociado a la célula lo degrada mediante proteólisis una serina proteasa plasmática llamada factor I, que es activa solo en presencia de proteínas reguladoras*** (fig. 13-15). La MCP, el factor H, la C4BP y el CR1 sirven de cofactores a la escisión mediada por el factor I del C3b (y del C4b). De este modo, estas proteínas reguladoras de la célula anfitriona promueven la degradación proteolítica de proteínas del complemento; como se expuso antes, las mismas proteínas reguladoras disocian los complejos que contienen C3b (y C4b). La escisión mediada por el factor I del C3b genera los

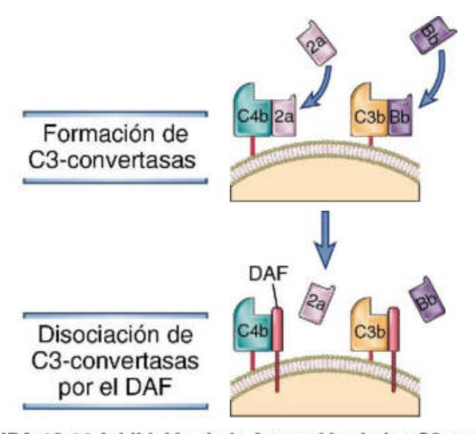



**FIGURA 13-14 Inhibición de la formación de las C3-convertasas.** La C3-convertasa de la vía clásica, el C4b2a o la C3-convertasa de la vía alternativa, el C3bBb, pueden disociarse mediante la sustitución de un componente por el factor acelerador de la degradación (DAF). Otras proteínas reguladoras, como MCP y CR1, actúan de una forma análoga a DAF (v. texto).

**FIGURA 13-15 Escisión mediada por el factor I del C3b.** En presencia de cofactores unidos a la membrana celular (MCP o CR1), el factor I plasmático escinde mediante proteólisis al C3b unido a las superficies celulares, lo que deja una forma inactiva del C3b (iC3b). El factor H y la proteína ligadora del C4 también pueden servir de cofactores para la escisión mediada por el factor I del C3b. El mismo proceso participa en la proteólisis del C4.

fragmentos llamados iC3b, C3d y C3dg, que no participan en la activación del complemento, pero son reconocidos por receptores situados en los fagocitos y los linfocitos B.

- ***La formación del MAC la inhibe una proteína de la membrana llamada CD59.*** El CD59 es una proteína ligada al glucofosfatidilinositol expresada en muchos tipos celulares. Actúa incorporándose en los MAC, que se ensamblan después de la inserción en la membrana del C5b-8, lo que inhibe la adición consiguiente de moléculas de C9 (fig. 13-16). El CD59 está presente en las células normales del anfitrión, donde limita la formación del MAC, pero no está presente en los microbios. La formación del MAC también la inhiben proteínas plasmáticas como la proteína S, que funciona uniéndose a los complejos C5b,6,7 solubles y evitando así su inserción en las membranas celulares cerca del lugar donde se inició la cascada del complemento. Los MAC en crecimiento pueden insertarse en la membrana de cualquier célula vecina a la membrana en que se generaron. Los inhibidores del MAC en el plasma y en las membranas de una célula anfitriona aseguran que no se lisen células

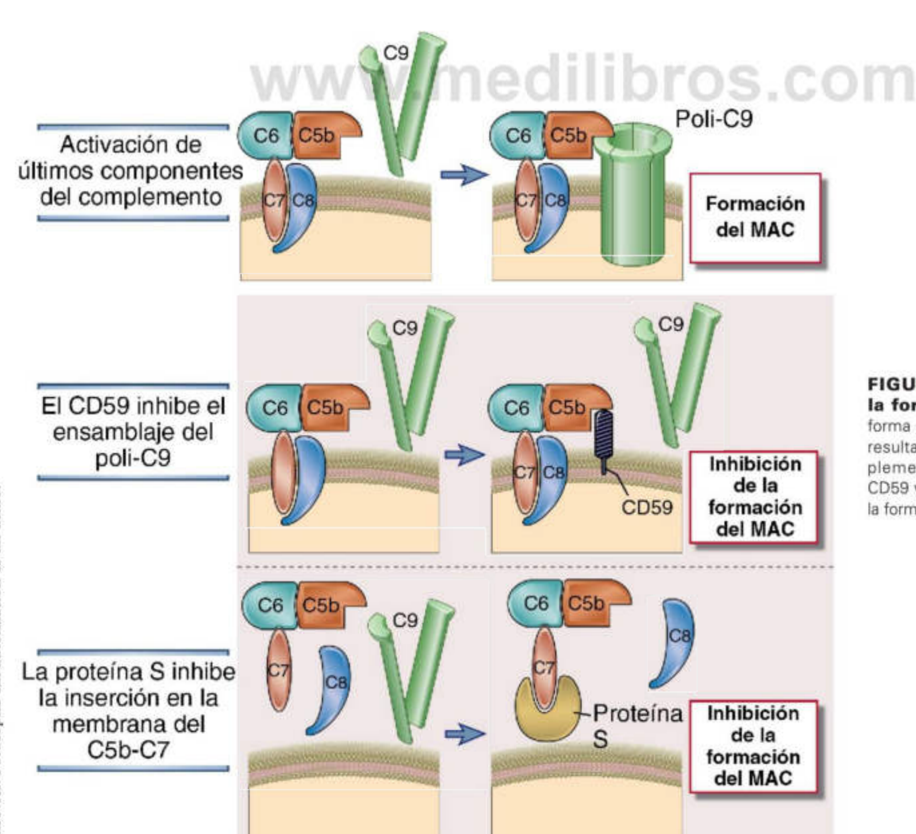





**FIGURA 13-16 Regulación de la formación del MAC.** El MAC se forma en las superficies celulares como resultado final de la activación del complemento. La proteína de membrana CD59 y la proteína S del plasma inhiben la formación del MAC.

espectadoras inocentes cerca del lugar en que se activa el complemento.

Gran parte del análisis de la función de las proteínas reguladoras del complemento se ha apoyado en experimentos de laboratorio, y la mayoría de ellos se han centrado en análisis que miden la lisis celular mediada por el MAC como criterio de valoración. En función de estos estudios, se cree que la jerarquía en la inhibición de la activación del complemento es CD59 > DAF > MCP; esta jerarquía puede reflejar la abundancia relativa de estas proteínas en las superficies celulares.

***La función de las proteínas reguladoras puede verse superada por la activación excesiva de las vías del complemento.*** Hemos subrayado la importancia que estas proteínas reguladoras tienen para evitar la activación del complemento en las células normales. Sin embargo, la fagocitosis y la lesión de las células normales mediadas por el complemento son mecanismos patogénicos importantes en muchas enfermedades inmunitarias (v. capítulo 19). En estas enfermedades pueden depositarse grandes cantidades de anticuerpos en las células del anfitrión, lo que genera proteínas activas del complemento que las moléculas reguladoras son incapaces de controlar.

## Funciones del complemento

***Las principales funciones efectoras del sistema del complemento en la inmunidad innata y en la inmunidad humoral adaptativa son promover la fagocitosis de los microbios sobre los cuales se activa el complemento, estimular la inflamación e inducir la lisis de estos microbios.*** Además, los productos de activación del complemento facilitan la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. La fagocitosis, la inflamación y la estimulación de la inmunidad humoral están mediadas por la unión de fragmentos proteolíticos de las proteínas del complemento a varios receptores de la superficie celular, mientras que la lisis celular está mediada por el MAC. En los siguientes apartados describiremos cada una de estas funciones del sistema del complemento y su papel en la defensa del anfitrión.

### Opsonización y fagocitosis

***Los microbios sobre los cuales se activa el complemento por las vías alternativa o clásica se cubren de C3b, iC3b o C4b, y son fagocitados por la unión de estas proteínas a receptores específicos situados en los macrófagos y los neutrófilos*** (fig. 13-17, *A*). Como se expuso antes, la activación del complemento lleva a la generación del C3b y del iC3b unidos mediante enlaces covalentes a las superficies celulares. El C3b y el iC3b actúan como opsoninas en virtud del hecho de que se unen específicamente a receptores situados en los neutrófilos y los macrófagos. El C3b y el C4b (este último generado solo por la vía clásica) se unen al CR1, y el iC3b se une al CR3 (Mac-1) y el CR4. Por sí mismo, el CR1 no induce eficazmente la fagocitosis de microbios cubiertos de C3b, pero su capacidad para hacerlo aumenta si los microbios están cubiertos de anticuerpos IgG que se unen simultáneamente a receptores para el Fcγ. La activación del macrófago por la citocina IFN-γ también aumenta la fagocitosis mediada por el CR1. La fagocitosis de los microorganismos dependiente del C3b y del iC3b es un mecanismo de defensa importante contra las infecciones en las inmunidades innata y adaptativa. Un ejemplo de la importancia del complemento es la defensa del anfitrión contra bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos, como los neumococos y los meningococos, que está mediada básicamente por la inmunidad humoral. Los anticuerpos IgM contra los polisacáridos capsulares se unen a las bacterias, activan la vía clásica del complemento e inducen la eliminación de las bacterias por la fagocitosis en el bazo. Este es el motivo por el que los sujetos que no tienen bazo (p. ej., como resultado de una extirpación quirúrgica tras una ruptura traumática o en pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia) son proclives a la septicemia diseminada por neumococos y meningococos. Los seres humanos y los ratones que carecen del C3 son sumamente proclives a las infecciones bacterianas mortales.

### Estimulación de las respuestas inflamatorias

***Los fragmentos proteolíticos del complemento C5a, C4a y C3a inducen una inflamación aguda al activar a los mastocitos, los neutrófilos y las células endoteliales*** (fig. 13-17, *B*). Los tres péptidos se unen a los mastocitos e inducen su desgranulación, con la liberación de mediadores vasoactivos como la histamina. Estos péptidos se llaman también **anafilotoxinas,** porque las reacciones mastocíticas que desencadenan son características de la anafilaxia (v. capítulo 20). En los neutrófilos, el C5a estimula la motilidad, la adhesión firme a las células endoteliales y, en dosis altas, el estallido respiratorio y la producción de especies reactivas del oxígeno. Además, el C5a puede actuar directamente sobre las células endoteliales vasculares e inducir un aumento de la permeabilidad vascular y la expresión de la selectina P, que promueve la unión del neutrófilo. Esta combinación de acciones del C5a sobre los mastocitos, los neutrófilos y las células endoteliales contribuye a la inflamación en los lugares de activación del complemento. El C5a es el mediador más potente de la desgranulación del mastocito, el C3a es unas 20 veces menos potente y el C4a lo es unas 2,500 veces menos. Los efectos proinflamatorios del C5a, el C4a y el C3a están mediados por su unión a receptores peptídicos específicos situados en varios tipos celulares. El receptor para el C5a es el mejor caracterizado. Es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G. El receptor para el C5a se expresa en muchos tipos celulares, incluidos los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, los monocitos, los macrófagos, los mastocitos, las células endoteliales, las células musculares lisas, las células epiteliales y los astrocitos. El receptor para el C3a también es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G.

### Citólisis mediada por el complemento

La lisis mediada por el complemento de microorganismos extraños está mediada por el MAC (fig. 13-17, *C*). La mayoría de los microorganismos patógenos han desarrollado paredes celulares o cápsulas gruesas que impiden el acceso del MAC a sus membranas celulares. La lisis mediada por el complemento parece fundamental para la defensa contra solo algunos microorganismos patógenos que son incapaces de resistirse a la inserción del MAC, como bacterias del género *Neisseria,* que tienen paredes muy finas.

### Otras funciones del sistema del complemento

***Al unirse a complejos antígeno-anticuerpo, las proteínas del complemento promueven su solubilización y eliminación gracias a los fagocitos.*** Con frecuencia se forma un pequeño número de inmunocomplejos en la circulación cuando un sujeto monta una respuesta fuerte de anticuerpos frente a antígenos circulantes. Si se acumulan los inmunocomplejos

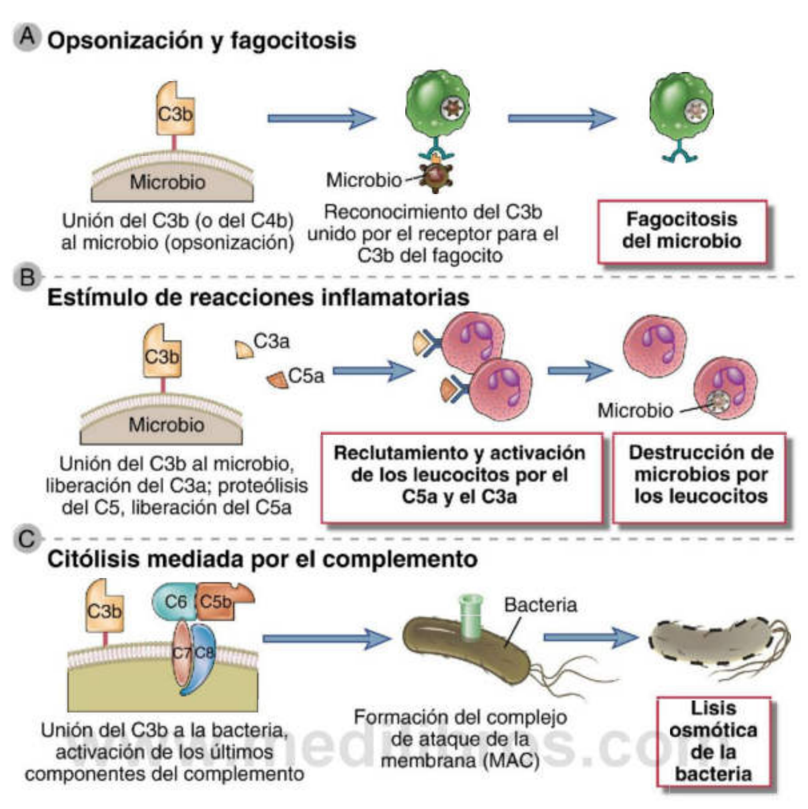



**FIGURA 13-17 Funciones del complemento.** Se muestran las principales funciones del sistema del complemento en la defensa del anfitrión. El C3b unido a la célula es una opsonina que promueve la fagocitosis de las células cubiertas **(A)**; los productos proteolíticos C5a, C3a y (en menor grado) C4a estimulan el reclutamiento de los leucocitos y la inflamación **(B)**; y el MAC lisa las células **(C)**.

en la sangre, pueden depositarse en las paredes vasculares y provocar reacciones inflamatorias que dañen los vasos y los tejidos que les rodean. La formación de inmunocomplejos puede requerir no solo la unión multivalente de regiones Fab de las Ig a los antígenos, sino también interacciones no covalentes de las regiones Fc de moléculas de Ig yuxtapuestas. La activación del complemento en moléculas de Ig puede bloquear por un mecanismo estérico estas interacciones Fc-Fc, lo que promueve la disolución de los inmunocomplejos. Además, como se mencionó anteriormente, los inmunocomplejos con C3b adherido se unen al CR1 de los eritrocitos, y los fagocitos hepáticos los eliminan.

***La proteína C3d generada a partir del C3 se une al CR2 situado en los linfocitos B y facilita la activación del linfocito B y el inicio de las respuestas inmunitarias humorales.*** El C3d se genera cuando un antígeno activa al complemento, bien directamente (p. ej., cuando el antígeno es un polisacárido microbiano) o después de unirse al anticuerpo. La activación del complemento da lugar a la unión covalente del C3b y su producto de escisión C3d al antígeno. Los linfocitos B pueden unirse al antígeno a través de sus receptores para Ig y unirse simultáneamente al C3d unido a través del CR2, el correceptor para el receptor del linfocito B para el antígeno, lo que aumenta las señales inducidas por el antígeno en los linfocitos B (v. capítulo 12). Las células dendríticas foliculares de los centros germinales de los órganos linfáticos también ligan los antígenos opsonizados. Las células dendríticas foliculares exponen antígenos a los linfocitos B en los centros germinales, y este proceso es importante para la selección de linfocitos B de afinidad alta (v. fig. 12-19). La importancia del complemento en las respuestas inmunitarias humorales la ilustra el deterioro acentuado en la producción de anticuerpos y en la formación del centro germinal que se observan en ratones que carecen de los genes del C3 o del C4, o del CR2.

## Deficiencias del complemento

Las deficiencias génicas de las proteínas del complemento y de las proteínas reguladoras son la causa de varias enfermedades en los seres humanos. Se han descrito deficiencias hereditarias y espontáneas de muchas de las proteínas del complemento en los seres humanos.

- Se han descrito deficiencias génicas en los componentes de la vía clásica, incluidos el C1q, el C1r, el C4, el C2 y el C3; la deficiencia del C2 es la deficiencia más frecuente del complemento en los seres humanos. Más del 50% de los pacientes con deficiencias del C1q, del C2 y del C4 sufren lupus eritematoso sistémico. La razón de esta asociación se desconoce, pero puede estar relacionada con el hecho de que los defectos en la activación del complemento impiden

la eliminación de los inmunocomplejos circulantes. Si los inmunocomplejos que se generan normalmente no se eliminan de la circulación, pueden depositarse en las paredes vasculares y en los tejidos, donde activan los leucocitos mediante vías dependientes del receptor para el Fc y producen una inflamación local. El complemento también puede desempeñar una función importante en la eliminación de cuerpos apoptósicos que contienen ADN fragmentado. Estos cuerpos apoptósicos son probables fuentes de antígenos nucleares que desencadenan respuestas de autoanticuerpos en el lupus. Además, las proteínas del complemento regulan las señales mediadas por el antígeno recibidas por los linfocitos B; sin ellas, los antígenos propios pueden no inducir la tolerancia del linfocito B y así surgir la autoinmunidad. Las deficiencias del C2 y del C4 no se acompañan habitualmente de una mayor propensión a las infecciones, un hecho sorprendente, lo que indica que la vía alternativa y los mecanismos efectores mediados por el receptor para el Fc son adecuados para la defensa del anfitrión contra la mayoría de los microbios. La deficiencia del C3 se asocia a infecciones bacterianas piógenas frecuentes que pueden ser mortales, lo que ilustra el papel central del C3 en la opsonización, el aumento de la fagocitosis y la destrucción de estos microorganismos.

- Las deficiencias en los componentes de la vía alternativa, incluidos la properdina y el factor D, dan lugar a una mayor propensión a la infección por bacterias piógenas. Una mutación del gen que codifica la lectina ligadora de manosa (MBL) contribuye a una inmunodeficiencia en algunos pacientes; esto se expondrá en el capítulo 21.
- También se han descrito deficiencias en los últimos componentes del complemento, incluidos el C5, el C6, el C7, el C8 y el C9. Como se mencionó antes, y de modo sorprendente, el único problema clínico constante en estos pacientes es una tendencia a sufrir infecciones diseminadas por bacterias *Neisseria,* incluidas *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae,* lo que indica que la lisis bacteriana mediada por el complemento es particularmente importante en la defensa contra estos microorganismos.
- Las deficiencias de las proteínas reguladoras del complemento se asocian a una activación anómala del complemento y a diferentes alteraciones clínicas relacionadas. Las deficiencias del inhibidor del C1 y del factor acelerador de la degradación se mencionaron antes. En los pacientes con una deficiencia del factor I, el C3 plasmático está agotado como resultado de la formación descontrolada de la C3-convertasa en la fase líquida (por un mecanismo normal de activación basal del C3). La consecuencia clínica es el aumento de las infecciones por bacterias piógenas. La deficiencia del factor H es rara y se caracteriza por una activación excesiva de la vía alternativa, un consumo del C3 y una glomerulonefritis causada por la eliminación inadecuada de inmunocomplejos y el depósito renal de productos derivados del complemento. Una forma atípica de síndrome hemolítico-urémico se debe a un defecto en la regulación del complemento, y las mutaciones más frecuentes en este trastorno se dan en el gen del factor H. Variantes alélicas específicas del factor H se asocian fuertemente a la degeneración macular senil. Los efectos de una falta del factor I o del factor H son similares a los efectos de un autoanticuerpo llamado factor nefrítico relacionado con el C3 (C3NeF), que es específico de la C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb). El C3NeF estabiliza al C3bBb y protege al complejo de la disociación mediada por el factor H, lo que da lugar al consumo descontrolado del C3. Los pacientes con este anticuerpo tienen a menudo una glomerulonefritis, posiblemente causada por una eliminación inadecuada de inmunocomplejos circulantes.
- Las deficiencias en los receptores para el complemento abarcan la falta del CR3 y del CR4, ambas debidas a mutaciones raras del gen de la cadena β (CD18) común a la familia de moléculas de integrina de CD11CD18. La enfermedad congénita causada por este defecto génico se llama deficiencia de la adhesión del leucocito (v. capítulo 20). Este trastorno se caracteriza por infecciones piógenas recurrentes y se debe a una adherencia inadecuada de los neutrófilos al endotelio en tejidos infectados y quizás a una alteración en la fagocitosis de las bacterias dependiente del iC3b.

## Efectos patológicos del sistema del complemento normal

Incluso cuando está bien regulado y se activa de la forma adecuada, el sistema del complemento puede provocar una lesión tisular significativa. Algunos de los efectos patológicos asociados a las infecciones bacterianas pueden deberse a respuestas inflamatorias agudas mediadas por el complemento a los microorganismos infecciosos. En algunas situaciones, la activación del complemento se asocia a una trombosis intravascular y puede llevar a una lesión isquémica de los tejidos. Por ejemplo, los anticuerpos antiendoteliales contra los trasplantes de órganos vascularizados y los inmunocomplejos producidos en las enfermedades autoinmunes pueden unirse al endotelio vascular y activar el complemento, lo que conduce a la inflamación y a la generación del MAC con una lesión de la superficie endotelial, lo que favorece la coagulación. También hay pruebas de que algunas de las proteínas tardías del complemento pueden activar protrombinasas en la circulación que inician la trombosis independiente de la lesión endotelial mediada por el MAC. En un trastorno renal mediado por autoanticuerpos, la nefropatía membranosa, el daño sublítico de las células epiteliales glomerulares puede estar mediado por el MAC que se genera después de que el anticuerpo se una al autoantígeno glomerular. En esta enfermedad no hay ninguna inflamación ni inmunocomplejo circulante y la fuga glomerular es una consecuencia de la activación del complemento.

Los ejemplos más claros de las enfermedades mediadas por el complemento son las enfermedades mediadas por inmunocomplejos. Las vasculitis sistémicas y la glomerulonefritis por inmunocomplejos se deben al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los vasos y los glomérulos renales (v. capítulo 19). El complemento activado por estos inmunocomplejos depositados inicia las respuestas inflamatorias agudas que destruyen las paredes vasculares o los glomérulos y llevan a la trombosis, la lesión isquémica de los tejidos y la cicatrización. Estudios realizados con ratones con los genes de las proteínas del complemento C3 o C4 inactivados o que carecen de receptores para el $Fc\gamma$ indican que la activación del leucocito mediada por el receptor para el Fc también puede causar una inflamación y una lesión tisular como resultado del depósito de IgG, incluso sin la activación del complemento.

## Evasión del complemento por los microbios

Los microorganismos patógenos han desarrollado diversos mecanismos para evadirse del sistema del complemento. Algunos

microbios expresan paredes celulares gruesas que impiden la unión de las proteínas del complemento, como el MAC. Las bacterias grampositivas y algunos hongos son ejemplos de microbios que usan esta estrategia evasiva relativamente inespecífica. Aquí consideraremos algunos de los mecanismos más específicos empleados por un pequeño subgrupo de microorganismos patógenos. Estos mecanismos de evasión pueden dividirse en tres grupos.

- ***Los microbios pueden evadirse del sistema del complemento reclutando proteínas reguladoras del complemento del anfitrión.*** Muchos microorganismos patógenos, al contrario que los microbios que no son patógenos, expresan ácidos siálicos, que pueden inhibir la vía alternativa del complemento reclutando el factor H, que desplaza al C3b del Bb. Algunos microorganismos patógenos, como los esquistosomas, *Neisseria gonorrhoeae y* ciertas especies de *Haemophilus,* buscan ácidos siálicos del anfitrión y transfieren por medio de enzimas el azúcar a sus superficies celulares. Otros, como *Escherichia coli K1* y algunos meningococos, han desarrollado vías especiales biosintéticas para generar ácido siálico. Algunos microbios sintetizan proteínas que pueden reclutar la proteína reguladora factor H en la superficie celular. La GP41 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede unirse al factor H y se cree que esta propiedad del virus contribuye a la protección del virión. Otros muchos microorganismos patógenos han desarrollado proteínas que facilitan el reclutamiento del factor H en sus paredes celulares. Entre ellos están bacterias como *Streptococcus pyogenes, Borrelia burgdorferi* (la causa de la enfermedad de Lyme), *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis,* el hongo patógeno *Candida albicans* y nematodos como *Echinococcus granulosus*. Otros microbios, como el VIH, incorporan múltiples proteínas reguladoras del anfitrión en sus cubiertas. Por ejemplo, el VIH incorpora las proteínas reguladoras del complemento ancladas al GPI DAF y CD59 cuando brota de una célula infectada.
- ***Varios microorganismos patógenos producen proteínas específicas que simulan las proteínas reguladoras humanas del complemento.*** *Escherichia coli* produce una proteína ligadora de C1q (C1qBP), que inhibe la formación de un complejo entre el C1q, el C1r y el C1s. *Staphylococcus aureus* produce una proteína llamada SCIN (inhibidor estafilocócico del complemento, del inglés *staphylococcal complement inhibitor*), que se une de forma estable a las C3-convertasas de las vías clásica y alternativa y las inhibe, con lo que inhibe, a su vez, a las tres vías del complemento. La glucoproteína C-1 del virus del herpes simple desestabiliza la convertasa de la vía alternativa, al impedir que su componente C3b se una a la properdina. La GP160, una proteína de membrana de *Trypanosoma cruzi,* el microorganismo causante de la enfermedad de Chagas, se une al C3b e impide la formación de la C3-convertasa y también acelera su degradación. La VCP-1 (proteína inhibidora del complemento del virus de la vacuna 1, del inglés *vaccinia virus complement inhibitory protein 1*), una proteína producida por el virus de la vacuna, tiene una estructura parecida a la C4BP humana, pero puede unirse al C4b y al C3b y acelerar la degradación de las convertasas del C3 y del C5.
- ***La inflamación mediada por el complemento también pueden inhibirla productos de genes microbianos.*** *Staphylococcus aureus* sintetiza una proteína llamada CHIPS (proteína inhibidora de quimiocinas de los estafilococos, del inglés *chemokine inhibitory protein of staphylococci*), que es un antagonista de la anafilotoxina C5a.

Estos ejemplos ilustran cómo han adquirido los microbios la capacidad de evadirse del sistema del complemento, lo que probablemente contribuya a su patogenia.

## INMUNIDAD NEONATAL

***Los mamíferos recién nacidos están protegidos de la infección por anticuerpos producidos por la madre, que se transportan a través de la placenta hasta la circulación fetal, y por anticuerpos presentes en la leche ingerida, que se transportan a través del epitelio intestinal de los recién nacidos mediante un proceso especializado conocido como transcitosis.*** Los recién nacidos carecen de la capacidad de montar respuestas inmunitarias eficaces contra los microbios, y durante varios meses después del nacimiento, su principal defensa contra la infección es la inmunidad pasiva proporcionada por los anticuerpos maternos. La IgG materna se transporta a través de la placenta, y el lactante ingiere la IgA e IgG maternas de la leche. El transporte transepitelial de la IgA materna a la leche materna depende del receptor para poli-Ig descrito en el capítulo 14. La IgA y la IgG ingeridas pueden neutralizar microorganismos patógenos que intenten colonizar el intestino del lactante, y los anticuerpos IgG ingeridos son también transportados a través del epitelio intestinal hasta la circulación del recién nacido. De este modo, un recién nacido contiene prácticamente los mismos anticuerpos IgG de la madre.

El transporte de la IgG materna a través de la placenta y del epitelio intestinal neonatal está mediado por un receptor específico para el Fc de la IgG llamado **receptor neonatal para el Fc** (FcRn). El FcRn se distingue entre los receptores para el Fc en que se parece a la molécula de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que contiene una cadena pesada transmembranaria que se une de forma no covalente a la microglobulina $\beta_2$. Sin embargo, la interacción de la IgG con el FcRn no afecta a la porción de la molécula análoga a la hendidura de unión al péptido usada por las moléculas de la clase I del MHC para mostrar los péptidos al linfocito T para su reconocimiento.

Los adultos también expresan el FcRn en el endotelio, en los macrófagos y en muchos otros tipos celulares. Este receptor funciona para proteger los anticuerpos IgG plasmáticos del catabolismo. Este proceso se describió en el capítulo 5.

## RESUMEN

- La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos y es el brazo efector del sistema inmunitario adaptativo responsable de la defensa contra los microbios extracelulares y las toxinas microbianas. Los anticuerpos que proporcionan protección contra la infección pueden producirlos las células secretoras de anticuerpos de vida larga generadas por la primera exposición al antígeno microbiano o los linfocitos B memoria reactivados por el antígeno.
- Los anticuerpos bloquean, o neutralizan, la infecciosidad de los microbios mediante la unión a los microbios y entorpeciendo de forma estérica las interacciones de los microbios con los receptores celulares. Los anticuerpos bloquean de forma análoga las acciones patológicas

de las toxinas, al impedir que se unan a las células del anfitrión.

- Las partículas cubiertas de anticuerpos (opsonizadas) son fagocitadas por la unión de las porciones Fc de los anticuerpos a los receptores del fagocito para el Fc. Hay varios tipos de receptores para el Fc específicos de diferentes subclases de anticuerpos IgG, IgA e IgE, y diferentes receptores para el Fc se unen a los anticuerpos con afinidades variables. La unión de la Ig que forma complejos con el antígeno a los receptores para el Fc del fagocito también envía señales que estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos.
- El sistema del complemento consta de proteínas séricas y de membrana que interactúan de una forma muy bien regulada para producir productos con actividad biológica. Las tres principales vías de activación del complemento son la vía alternativa, que activan las superficies microbianas sin anticuerpos; la vía clásica, que activan los complejos antígeno-anticuerpo; y la vía de la lectina, que inician las lectinas circulantes que se unen a los glúcidos del patógeno. Estas vías generan enzimas que escinden la proteína C3, y los productos de escisión del C3 se unen mediante enlaces covalentes a las superficies microbianas o a los anticuerpos, de forma que los siguientes pasos de la activación del complemento se limitan a estos lugares. Todas las vías convergen en una vía común, que implica la formación de un poro en la membrana después de la escisión proteolítica del C5.
- La activación del complemento está regulada por varias proteínas plasmáticas y de membrana que inhiben diferentes pasos de las cascadas.
- Las funciones biológicas del sistema del complemento son la opsonización de microorganismos y inmunocomplejos por los fragmentos proteolíticos del C3, seguidas de la unión a los receptores del fagocito para los fragmentos del complemento y su eliminación fagocítica, la activación de las células inflamatorias por fragmentos proteolíticos de las proteínas del complemento llamadas anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a), la citólisis mediada por la formación del MAC en las superficies celulares, la solubilización y eliminación de los inmunocomplejos, y la potenciación de las respuestas inmunitarias humorales.
- La inmunidad protectora en los recién nacidos es una forma de inmunidad pasiva que proporcionan los anticuerpos maternos transportados a través de la placenta por un receptor para el Fc neonatal especializado.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Complemento

Gros P, Milder FJ, Janssen BJ: Complement driven by conformational changes, *Nature Reviews Immunology* 8:48-58, 2008.

Holers VM: Complement and its receptors: new insights into human disease, *Annual Review of Immunology* 32:433-459, 2014.

Manderson AP, Botto M, Walport MJ: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus, *Annual Review of Immunology* 22:431-456, 2004.

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders, *Journal of Immunology* 190:3831-3838, 2013.

Roozendaal R, Carroll MC: Emerging patterns in complement-mediated pathogen recognition, *Cell* 125:29-32, 2006.



### Funciones efectoras del anticuerpo y receptores para el Fc

Nimmerjahn F, Ravetch JV: Fcγ receptors as regulators of immune responses, *Nature Reviews Immunology* 8:34-47, 2008.

Schwab I, Nimmerjahn F: Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology* 13:176-189, 2013.

Smith KG, Clatworthy MR: FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications, *Nature Reviews Immunology* 10:328-343, 2010.

CAPÍTULO

# 14

# Inmunidad especializada en las barreras epiteliales y en los tejidos con privilegio inmunitario



La mayor parte de nuestra exposición sobre las inmunidades innata y adaptativa realizada hasta ahora en este libro ha cubierto características y mecanismos de las respuestas inmunitarias en cualquier localización anatómica del cuerpo del mamífero. Sin embargo, el sistema inmunitario ha desarrollado propiedades especializadas en diferentes partes del cuerpo, especialmente en los tejidos barrera epiteliales. Estas características son esenciales en la protección contra los tipos de desafíos microbianos que más suelen encontrarse en estas localizaciones, y además aseguran que vivamos en armonía con los microorganismos comensales no patógenos que colonizan las superficies epiteliales y las luces de los órganos mucosos (tabla 14-1). Al conjunto de componentes de células y moléculas inmunitarias que sirven a funciones especializadas en una localización anatómica particular se le llama sistema inmunitario regional. La mayor parte de este capítulo se dedicará a exponer estos sistemas inmunitarios especializados. Acabaremos considerando algunos tejidos que no apoyan normalmente respuestas inmunitarias y de los que se dice que poseen un privilegio inmunitario.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INMUNIDAD EN LAS BARRERAS EPITELIALES

***Los sistemas inmunitarios regionales abarcan el sistema inmunitario mucoso, que protege a las barreras mucosas digestiva, broncopulmonar y genitourinaria, y el sistema inmunitario cutáneo (piel).*** El sistema inmunitario digestivo es el de mayor tamaño y el más complejo. Solo por dos medidas sencillas, el número de linfocitos localizados en el tejido y la cantidad de anticuerpos sintetizados allí, el tubo digestivo hace parecer pequeñas a todas las demás partes del sistema inmunitario combinadas. Se calcula que la mucosa intestinal humana contiene alrededor de $50 \times 10^9$ linfocitos (tabla 14-2). La dedicación de tantos recursos del sistema inmunitario al intestino refleja la gran superficie de la mucosa intestinal, que ha evolucionado hasta maximizar la función de absorción del tejido, pero que debe también resistirse a la invasión de billones de bacterias presentes en la luz. La piel es también un tejido barrera con una enorme superficie que debe protegerse de los microbios ambientales que acceden con facilidad al recubrimiento externo. Se calcula que el número total de linfocitos en la piel es de unos $20 \times 10^9$, alrededor del doble del número total de linfocitos circulantes (v. tabla 14-2). Las características físicas de la mucosa (blanda, húmeda y caliente) y de la piel (tosca, seca y fría) favorecen la colonización e invasión de diferentes tipos de microbios. Por tanto, no es sorprendente que el sistema inmunitario esté especializado de diferentes formas en estos dos tipos de tejidos.

***Los sistemas inmunitarios en las barreras epiteliales comparten una organización anatómica básica, con una capa epitelial externa que impide la invasión microbiana, un tejido conjuntivo subyacente que contiene células de varios tipos que median las respuestas inmunitarias frente a los microorganismos comensales o patógenos que atraviesan el epitelio, y ganglios linfáticos de drenaje más alejados donde empiezan y se amplifican las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microbios invasores.*** La barrera epitelial puede tener varias capas, como en la piel, o una sola capa asentada sobre la

**TABLA 14-1 Características de la inmunidad regional**

| Región | Desafíos especiales | Características anatómicas especiales | Células o moléculas especializadas: funciones |
|---|---|---|---|
| Tubo digestivo | Tolerancia de antígenos alimentarios<br>Tolerancia a microbiotas comensales, pero respuesta a microorganismos patógenos más raros<br>Área superficial enorme | Amígdalas<br>Placas de Peyer, folículos en lámina propia | Células epiteliales intestinales: secreción de moco<br>Células M: captación de antígeno luminal<br>Células de Paneth: producción de defensinas<br>IgA e IgM secretoras: neutralización de microbios en la luz<br>Subgrupos de células dendríticas: captación de antígeno luminal; captación de antígeno en lámina propia; inducción de tolerancia del linfocito T; activación del linfocito T efector; inducción de cambio de clase a IgA en linfocito B; adquisición de fenotipo de alojamiento intestinal por los linfocitos B y T |
| Sistema respiratorio | Exposición a mezcla de microorganismos patógenos e inocuos y partículas por transmisión aérea | Amígdalas<br>Adenoides | Células epiteliales respiratorias ciliadas: producción de moco y defensinas y movimiento de moco con microbios y partículas atrapados hacia el exterior de las vías respiratorias<br>IgA, IgM e IgG secretoras: neutralización de microbios fuera de la barrera epitelial |
| Sistema inmunitario cutáneo | Gran área superficial | Barrera epitelial escamosa estratificada queratinizante | Queratinocito: producción de queratina, secreción de citocinas y defensinas<br>Célula de Langerhans: captación de antígeno epidérmico<br>Subgrupos de células dendríticas: captación de antígeno dérmico; inducción de tolerancia en el linfocito T; activación del linfocito T efector y adquisición del fenotipo de alojamiento cutáneo |

membrana basal, como en los intestinos. El tejido conjuntivo subyacente, como la dermis en la piel o la lámina propia en el intestino, contiene numerosos linfocitos, células dendríticas, macrófagos y mastocitos dispersos que median las respuestas inmunitarias innatas y son el brazo efector de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los tejidos mucosos también contienen tejido linfático secundario sin encapsular, pero organizado justo por debajo de la barrera epitelial, que comprende linfocitos B y T, células dendríticas y macrófagos. Estos grupos de células inmunitarias, llamados a menudo **tejido linfático asociado a las mucosas** (**MALT,** del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*), son lugares donde se inician algunas respuestas inmunitarias adaptativas especializadas para la mucosa particular. Las respuestas inmunitarias adaptativas en los sistemas inmunitarios de la barrera epitelial también se inducen en los ganglios linfáticos de drenaje que se localizan fuera de los tejidos barrera. En la piel y en los tejidos mucosos, los antígenos situados fuera de la barrera epitelial son captados por células especializadas dentro del epitelio y transportados a los ganglios linfáticos de drenaje o al MALT.

***Los sistemas inmunitarios regionales contienen tipos celulares y moléculas especializadas que pueden no abundar en otros lugares.*** Los tipos celulares que se restringen a uno o más sistemas inmunitarios regionales, pero que no están presentes a lo largo de todo el sistema inmunitario, son subgrupos de células dendríticas (p. ej., células de Langerhans en la piel), células que transportan los antígenos (p. ej., células M en el intestino), linfocitos T (p. ej., linfocitos T $\gamma\delta$ en el epitelio), subgrupos de linfocitos B (p. ej., linfocitos B y células plasmáticas productores de IgA en los tejidos mucosos) y varias células linfocíticas innatas. Las características anatómicas únicas y los tipos celulares de cada tejido dotan a ese tejido de características funcionales especiales. Por ejemplo, la recogida de antígenos en el intestino y su transporte a los tejidos linfáticos secundarios se apoyan en los tipos celulares y las vías de drenaje linfático, que difieren de los de la piel o los órganos internos. Además, las estructuras MALT de diferentes regiones del intestino y de otros órganos mucosos tienen características diferentes.



***Los linfocitos efectores que se generan en los ganglios linfáticos de drenaje o en los MALT de un sistema inmunitario regional particular (p. ej., la piel, el intestino delgado) entrarán en la sangre y se alojarán de forma preferente en el mismo órgano (p. ej., dermis, lámina propia).*** La migración y la localización de los subgrupos de linfocitos en diferentes tejidos se deben, en parte, a patrones de alojamiento específicos de los tejidos que dirigen a estos subgrupos desde la sangre a tejidos particulares, lo que expondremos con detalle más adelante en este capítulo.

***Los sistemas inmunitarios regionales tienen importantes funciones reguladoras, que sirven para impedir respuestas no deseadas a microbios no patógenos y a sustancias extrañas que probablemente estén presentes en diferentes barreras.*** El ejemplo más claro es el sistema inmunitario asociado al intestino, que debe suprimir las respuestas a las bacterias comensales que colonizan la mucosa intestinal, así como a sustancias alimenticias extrañas, pero que debe responder a bacterias patógenas, que son menos frecuentes. La supresión de las respuestas inmunitarias a los microorganismos no patógenos y a sustancias extrañas inocuas también es importante en otros lugares del cuerpo, como la piel, el pulmón y el sistema genitourinario, que no son estériles y están expuestos constantemente al ambiente.

Con esta introducción, expondremos ahora los detalles de estas diversas características de diferentes sistemas inmunitarios regionales, y empezaremos con el de mayor tamaño.

**TABLA 14-2 Número de linfocitos en diferentes tejidos**

| | |
|---|---|
| Bazo | $70 \times 10^9$ |
| Ganglios linfáticos | $190 \times 10^9$ |
| Médula ósea | $50 \times 10^9$ |
| Sangre | $10 \times 10^9$ |
| Piel | $20 \times 10^9$ |
| Intestino | $50 \times 10^9$ |
| Hígado | $10 \times 10^9$ |
| Pulmones | $30 \times 10^9$ |

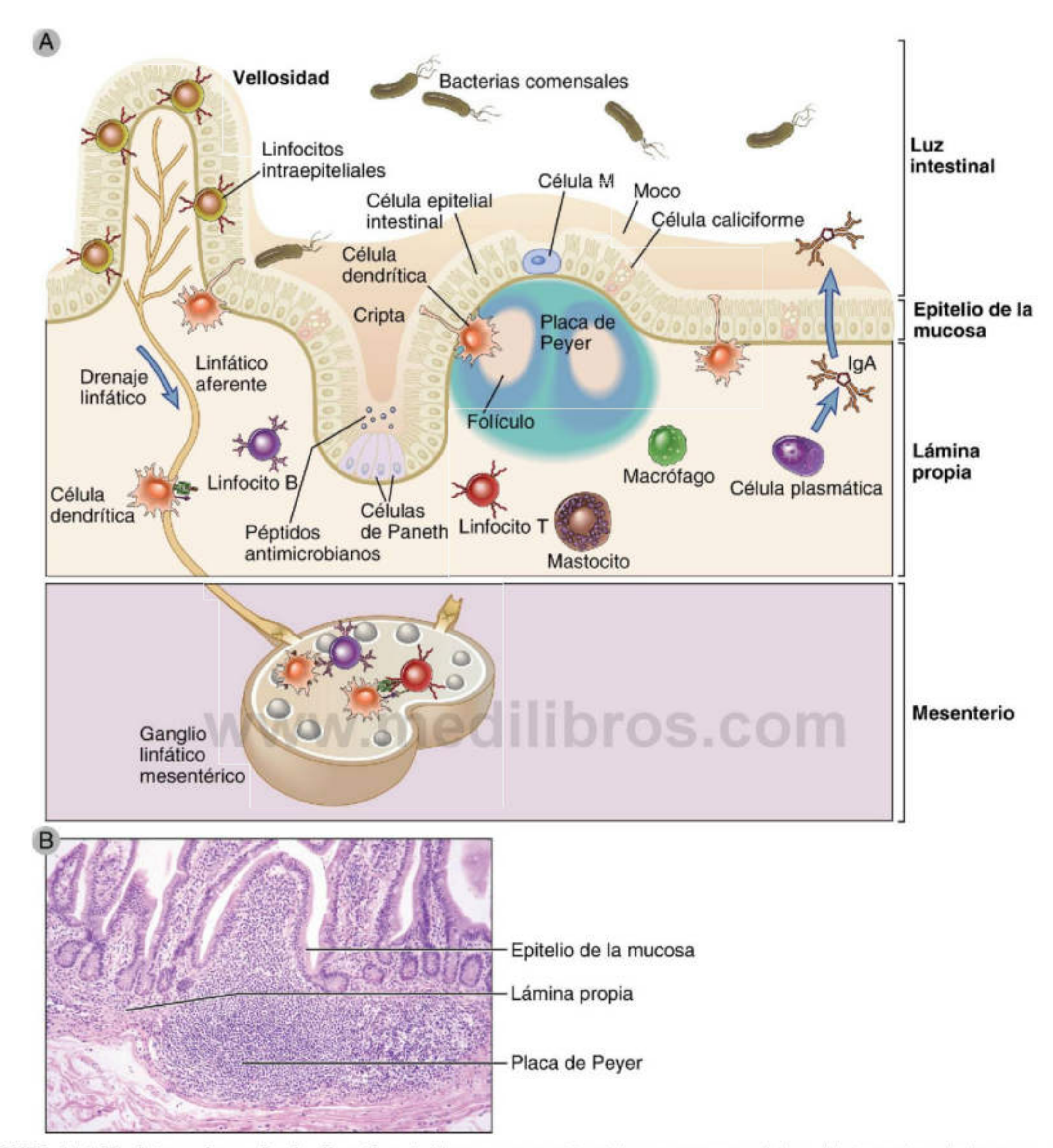



**FIGURA 14-1 El sistema inmunitario digestivo. A.** Diagrama esquemático de los componentes celulares del sistema inmunitario mucoso en el intestino. **B.** Microfotografía del tejido linfático mucoso en el intestino humano. Se encuentran agregados de tejido linfático similares por todo el tubo digestivo.



## INMUNIDAD EN EL TUBO DIGESTIVO

El tubo digestivo, como otros tejidos mucosos, está compuesto de una estructura tubular recubierta de una capa continua de células epiteliales asentada sobre una membrana basal que sirve de barrera física al ambiente externo. Por debajo del epitelio hay una capa de tejido conjuntivo laxo en el intestino, llamada lámina propia, que contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejido linfático asociado a la mucosa (fig. 14-1). La submucosa es una capa de tejido conjuntivo denso que conecta la mucosa con capas de músculo liso.

Desde la perspectiva del inmunólogo, el tubo digestivo tiene dos propiedades notables. Primera, la mucosa combinada del intestino delgado y del grueso tiene un área superficial total de más de 200 m$^2$ (el tamaño de un campo de tenis), compuesta, sobre todo, de vellosidades del intestino delgado y microvellosidades. Segundo, la luz del intestino está llena de microbios, muchos de los cuales se ingieren junto con los alimentos, y la mayoría de los cuales crecen continuamente en la superficie mucosa de los sujetos sanos como comensales. Se calcula que más de 500 especies diferentes de bacterias, que suponen unas $10^{14}$ células, viven en el intestino del mamífero.

Esto es 10 veces más que el número de todas las células del cuerpo, lo que lleva a algunos microbiólogos a señalar que los seres humanos somos en realidad un 10% «humanos» y un 90% bacterianos. Hemos evolucionado de forma que dependemos de estos comensales para diversas funciones, como la degradación de componentes de nuestra dieta que nuestras propias células no pueden digerir. Estos comensales también compiten con microbios potencialmente patógenos en el intestino e impiden infecciones peligrosas. Aunque los microorganismos comensales son beneficiosos cuando están contenidos en el exterior de la barrera mucosa intestinal, pueden ser mortales si la atraviesan y entran en la circulación o atraviesan la pared intestinal, especialmente en sujetos inmunodeprimidos. Además, microorganismos patógenos no comensales pueden llegar a convertirse en parte de la mezcla diversa de microorganismos que componen la flora del intestino en cualquier momento si se ingieren en alimentos o agua contaminados. Estos microorganismos patógenos, incluidos bacterias, virus, protozoos y parásitos helmintos, pueden provocar enfermedades significativas, a menudo sin invadir el recubrimiento epitelial e incluso aunque representen una mínima fracción de los microbios de la luz intestinal. Para mantener la salud, el sistema inmunitario mucoso debe ser capaz de reconocer y eliminar este número pequeño de microorganismos patógenos en presencia de un número abrumador de microbios no patógenos.

Estos desafíos se han solucionado con la evolución de un grupo complejo de estrategias de reconocimiento inmunitario innato y adaptativo y de mecanismos efectores, que ahora describiremos. Algunos de estos mecanismos los entendemos bien y otros todavía no se han caracterizado completamente. Muchas de las características del sistema inmunitario digestivo las comparten otros tejidos mucosos, y señalaremos estas características comunes de la inmunidad mucosa. Lamentablemente, las infecciones intestinales por microorganismos patógenos no están con frecuencia controladas por la inmunidad mucosa y son responsables de millones de muertes anuales en todo el mundo.

## Inmunidad innata en el tubo digestivo

***Las células epiteliales intestinales que recubren los intestinos delgado y grueso forman una parte integral del sistema inmunitario innato digestivo, implicado en las respuestas a los microorganismos patógenos, la tolerancia a los microorganismos comensales y la recogida de antígeno para su entrega al sistema inmunitario adaptativo en el intestino.*** Hay varios tipos diferentes de células epiteliales intestinales, todas derivadas de un precursor común que se encuentra en las criptas de las glándulas intestinales. Entre ellas están las células caliciformes secretoras de moco, que residen en la parte superior de las vellosidades intestinales; las células epiteliales encargadas de la absorción y que secretan citocinas; las células M captadoras de antígenos, que están en las estructuras especializadas de la cúpula que se encuentra por encima de los tejidos linfáticos; y las células de Paneth secretoras de péptidos antibacterianos, que se encuentran en el fondo de las criptas. Todos estos tipos celulares contribuyen de diferentes formas a la función de barrera de la mucosa, como expondremos más adelante.

La protección inmunitaria innata en el intestino está mediada en parte por la barrera física y química proporcionada por las células epiteliales mucosas y el moco que secretan. Las células epiteliales intestinales adyacentes se mantienen unidas por proteínas que forman uniones intercelulares herméticas, incluidas la *zonula occludens* 1 y las claudinas, y estas bloquean el movimiento entre las células de los microbios hacia la lámina propia. Además, las células epiteliales mucosas producen sustancias antimicrobianas, como las defensinas (v. capítulo 4). Varios tipos celulares localizados en la mucosa, incluidos las células epiteliales, las células dendríticas y los macrófagos, son capaces de montar respuestas inflamatorias y antivíricas. La mayoría de estas respuestas las induce la unión de ligandos microbianos al receptor del reconocimiento del patrón, que expusimos en el capítulo 4. Algunos receptores inmunitarios innatos que promueven la inflamación en otras partes del cuerpo tienen acciones antiinflamatorias en el intestino. En este apartado describiremos las características de la inmunidad innata que son exclusivas del intestino.

***Diversas proteínas muy glucosiladas, llamadas mucinas, forman una barrera física viscosa que impide a los microbios entrar en contacto con las células del tubo digestivo.*** Las mucinas contienen muchos O-oligosacáridos y abarcan glucoproteínas secretadas y de la superficie celular. Las mucinas secretadas, como MUC2, MUC5 y MUC6, forman un gel hidratado que tiene de 300 a 700 μm de espesor que tiene dos capas: una capa externa menos densa que está colonizada normalmente por bacterias y una capa interna más densa que está unida al epitelio, y que no tiene bacterias. Estas capas mucosas impiden el contacto del microbio con las células epiteliales, y también sirven de matriz que muestra las sustancias antimicrobianas producidas por las células epiteliales. Algunas mucinas actúan como moléculas señuelo, que pueden desprenderse de las células epiteliales y unirse a proteínas adhesinas que las bacterias patógenas utilizan para unirse a las membranas celulares del anfitrión. Además del moco secretado, la superficie apical de las células epiteliales digestivas está cubierta de proteínas mucina unidas a la membrana, como MUC1, MUC3A/b, MUC12, MUC13 y MUC17. Estas mucinas unidas a la membrana se combinan con varios glucolípidos para formar una capa macromolecular densa en la superficie celular epitelial llamada glucocáliz, que tiene 30 a 500 nm de espesor en diferentes localizaciones del intestino. El glucocáliz, como el moco secretado, sirve de barrera física para evitar el contacto microbiano.

***La barrera mucosa del intestino sufre un recambio y cambios químicos en respuesta a varias señales ambientales e inmunitarias, lo que permite incrementos rápidos en la función de barrera de la mucosa.*** Las mucinas las producen de forma constitutiva las células epiteliales superficiales del tubo digestivo y las glándulas submucosas, y son reemplazadas por moléculas recién sintetizadas cada 6 a 12 h. Varios estímulos inmunitarios y ambientales diferentes pueden inducir un aumento llamativo de la producción de mucina. Estos estímulos son las citocinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, factor de necrosis tumoral [TNF] e interferones del tipo I), los productos del neutrófilo (como la elastasa) y proteínas adhesivas microbianas. Estos estímulos no solo aumentan la expresión del gen de la mucina, sino que, además, alteran la glucosilación de las mucinas, debido a los cambios inducidos en la expresión de la enzima glucosiltransferasa. Se cree que los cambios en la cantidad y la glucosilación de las mucinas aumentan la función de barrera contra los microorganismos patógenos.

***Las defensinas producidas por las células epiteliales intestinales forman parte de la inmunidad innata que protege contra las bacterias de la luz, y los defectos en su producción se asocian a invasiones bacterianas y a la enfermedad***

***inflamatoria intestinal.*** Las defensinas son péptidos producidos por varios tipos celulares del cuerpo que ejercen efectos tóxicos mortales sobre los microbios al insertarse en ellos y provocar una pérdida de la integridad de sus membranas fosfolipídicas externas (v. capítulo 4). En el intestino delgado, las principales defensinas son las defensinas α, como la defensina humana 5 (HD5) y la HD6, producidas de forma constitutiva como proteínas precursoras inactivas por las células de Paneth localizadas en la base de las criptas entre las microvellosidades. Los péptidos HD5 y HD6 activos se generan por escisión proteolítica mediada por la tripsina, también producida por las células de Paneth. En el colon, las defensinas β las producen las células epiteliales de las criptas intestinales encargadas de la absorción, algunas de forma constitutiva y otras en respuesta a la IL-1 o a bacterias invasoras. Además, los gránulos del neutrófilo son ricos de defensinas α, lo que contribuye, probablemente, a sus funciones antimicrobianas en el marco de las infecciones de la pared intestinal. Varios estudios han identificado defectos en la producción de defensinas por las células epiteliales en las regiones afectadas del intestino en la enfermedad de Crohn, una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a todo el tubo digestivo.

Las células de Paneth y otras células epiteliales del intestino también secretan una lectina del tipo C llamada proteína regeneradora derivada del islote IIIγ (REGIIIγ, del inglés *regenerating islet-derived protein IIIγ*), que bloquea la colonización bacteriana en la superficie epitelial. REGIIIγ y su homólogo humano REGIIIα se une al peptidoglucano de las bacterias grampositivas. La expresión de REGIIIγ por las células epiteliales intestinales requiere señales del TLR en respuesta al microorganismo comensal y su producción aumenta después de la colonización e infección por los microorganismos patógenos.



***Los receptores del tipo* toll *(TLR) y los receptores citoplásmicos del tipo NOD (NLR) expresados por las células epiteliales intestinales promueven las respuestas inmunitarias a los microorganismos patógenos invasores, pero también limitan las respuestas inflamatorias a las bacterias comensales.*** En el capítulo 4 definimos los TLR y los NLR como receptores celulares que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) producidos por los microbios y generan señales que promueven respuestas inflamatorias y antivíricas en las células. La mayoría de las bacterias luminales del intestino no son patógenas si quedan retenidas por fuera de la barrera epitelial, aunque pueden expresar la misma serie de PAMP que expresan las bacterias patógenas, como el lipopolisacárido, los peptidoglucanos, el ADN CpG y la flagelina. Como las respuestas inflamatorias en que participan las células epiteliales intestinales pueden deteriorar la función de barrera y llevar a la invasión bacteriana y a una inflamación patológica, no es sorprendente que hayan evolucionado mecanismos estrictos de control que limiten las respuestas proinflamatorias inducidas por los TLR frente a las bacterias comensales. Las células epiteliales intestinales expresan una amplia variedad de TLR, como los TLR 2, 4, 5, 6, 7 y 9, y diferentes regiones del intestino expresan diferentes receptores. La unión de algunos TLR a sus ligandos da lugar a la fosforilación y reorganización de la *zona occludens* 1 y a un aumento de la resistencia de las uniones intercelulares herméticas que hay entre las células epiteliales, y las señales del TLR también aumentan la motilidad y la proliferación del epitelio intestinal. Estas respuestas funcionales a las señales de los TLR aumentan la función de barrera, pero no la in-

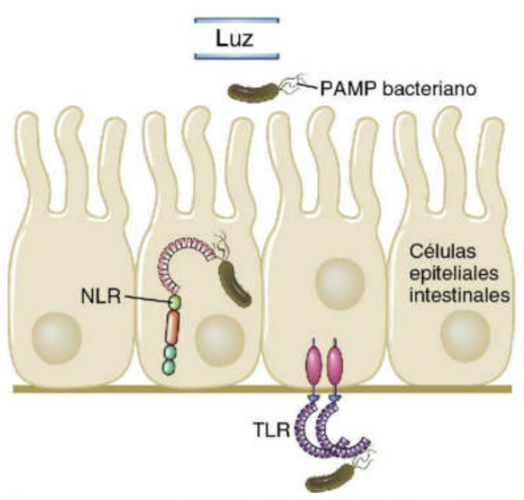



**FIGURA 14-2 Expresión de receptores de reconocimiento del patrón en la mucosa intestinal.** Los receptores de reconocimiento del patrón que reconocen la flagelina bacteriana se concentran en el citosol (NLR) o en la membrana basal (TLR5) de las células epiteliales intestinales, pero no en la membrana apical/luminal, y así no reconocen los microbios luminales.

flamación. Las respuestas de los TLR en el intestino parecen también reguladas por el grado de expresión o su expresión compartimentalizada solo en ciertos lugares (fig. 14-2). Por ejemplo, el TLR5, que reconoce las flagelinas bacterianas, se expresa exclusivamente en la superficie basolateral de las células epiteliales intestinales, donde será accesible solo a las bacterias que han invadido la barrera. De forma análoga, los receptores NLR para las flagelinas (p. ej., NAIP e IPAF-1) se expresan en el citosol de las células epiteliales intestinales, y activarán las respuestas inflamatorias solo cuando bacterias patógenas o sus productos accedan al citosol. Hay también indicios de que los reguladores de las señales del TLR que hay dentro de las células epiteliales intestinales mantienen un umbral alto para la activación de las respuestas inflamatorias comparadas con las células epiteliales y las células dendríticas de otros tejidos (v. fig. 14-2).

***En los sujetos sanos, las células dendríticas y los macrófagos de la lámina propia del intestino inhiben la inflamación y sirven para mantener la homeostasis.*** Algunos macrófagos intestinales tienen un fenotipo único que les capacita para fagocitar y matar a los microbios, pero, al mismo tiempo, para secretar citocinas antiinflamatorias, como la IL-10. Este fenotipo lo induce en apariencia el ambiente mucoso local mediante el factor de crecimiento transformador β (TGF-β). La expresión del TLR4 en los macrófagos y las células dendríticas de la lámina propia es menor que en otros tejidos, y la expresión de genes inflamatorios está a menudo inhibida en estas células por los productos microbianos. Puede tratarse de un mecanismo evolucionado para evitar una inflamación dañina en respuesta a bacterias comensales y a productos bacterianos que pueden atravesar la barrera epitelial.

***En la mucosa intestinal se encuentran células linfocíticas innatas que producen IL-17 e IL-22 y que contribuyen a la defensa inmunitaria frente a algunas bacterias así como a la función de barrera de la mucosa epitelial.*** Recuerde de los capítulos 2 y 4 que las células linfocíticas innatas no expresan TCR, pero subgrupos de estas células recuerdan a subgrupos de

linfocitos T cooperadores debido a las citocinas que secretan. El grupo 3 de células linfocíticas innatas secreta IL-17 e IL-22, como los linfocitos $T_H17$. Estas citocinas potencian la función de barrera de la mucosa intestinal al estimular la producción de moco y defensinas, y aumentar la unión hermética epitelial. Las citocinas también favorecen el transporte de la IgA a la luz intestinal, lo que es un componente crucial de la inmunidad adaptativa en el intestino (v. más adelante).

## Inmunidad adaptativa en el tubo digestivo

El sistema inmunitario adaptativo en el tubo digestivo tiene características que son diferentes de las funciones inmunitarias adaptativas de otros sistemas orgánicos.

- ***La principal forma de inmunidad adaptativa en el intestino es la inmunidad humoral dirigida contra los microbios de la luz,*** que impide que los microorganismos comensales y patógenos colonicen e invadan la barrera epitelial mucosa. Esta función está mediada por anticuerpos IgA diméricos que se secretan a la luz intestinal o, en el caso de los niños alimentados con leche materna, por la IgA secretada en el calostro y la leche materna e ingerida por el lactante. También hay cantidades significativas de anticuerpos IgG e IgM en la luz del intestino que contribuyen a la inmunidad humoral en esta localización.
- ***La respuesta inmunitaria celular protectora dominante consta de linfocitos $T_H17$ efectores*** que son el subgrupo más numeroso de linfocitos T efectores que se encuentra en la mucosa intestinal.
- ***Un mecanismo importante para controlar las respuestas en el intestino es la activación de los linfocitos T reguladores (Treg).*** El sistema inmunitario adaptativo en el intestino debe suprimir continuamente posibles respuestas inmunitarias frente a antígenos alimentarios y antígenos de microbios comensales para impedir reacciones inflamatorias que afectarían a la barrera mucosa. En ningún otro lugar del cuerpo hay un compromiso tan extenso del sistema inmunitario para mantener la tolerancia frente a los antígenos extraños. Algunos subgrupos de Treg son más abundantes en los tejidos linfáticos asociados a las mucosas (MALT) que en otros órganos linfáticos.

Expondremos ahora las características especiales de la inmunidad adaptativa en el tubo digestivo, incluidos la organización anatómica, la captación de antígenos, el alojamiento y diferenciación de los linfocitos, y el transporte de anticuerpos a la luz.

### La anatomía funcional del sistema inmunitario adaptativo en el tubo digestivo

En este apartado expondremos la organización anatómica de las células dentro del intestino y su relación con la manera en que se inician, ejecutan y regulan las respuestas inmunitarias adaptativas. En términos generales, la anatomía funcional del sistema inmunitario adaptativo en el intestino ha evolucionado para enfrentarse eficazmente con las condiciones en las que antes incidimos de abundancia de microbios comensales y rareza de microorganismos patógenos al otro lado de una barrera epitelial que tiene una enorme superficie.

***Las respuestas inmunitarias adaptativas en el intestino las inician grupos bastante aislados de linfocitos y células presentadoras de antígenos muy próximos al recubrimiento epitelial mucoso del intestino y en los ganglios linfáticos mesentéricos*** (v. fig. 14-1). Los linfocitos vírgenes se exponen a los antígenos en estos lugares y se diferencian en células efectoras. Estos tejidos linfáticos asociados al intestino y adyacentes al epitelio de la mucosa se denominan a veces GALT, que es la versión intestinal del MALT, aunque los términos se usan a menudo de forma intercambiable. Las estructuras GALT más destacadas son las **placas de Peyer,** que se encuentran, sobre todo, en la región distal del íleon, y agregados menores de folículos linfáticos o folículos aislados en el apéndice y el colon. Las placas de Peyer tienen la estructura de folículos linfáticos, con centros germinales que contienen linfocitos B, linfocitos T cooperadores foliculares, células dendríticas foliculares y macrófagos. Los centros germinales en los folículos están rodeados de linfocitos B foliculares vírgenes que expresan IgD e IgM. Una región llamada cúpula se localiza entre los folículos y el epitelio situado por encima, y contiene linfocitos B y T, células dendríticas y macrófagos. Entre los folículos hay zonas parafoliculares ricas en linfocitos T, similares a los ganglios linfáticos, pero, en general, la relación entre linfocitos B y linfocitos T en el GALT es unas cinco veces mayor que en los ganglios linfáticos. Además, a diferencia de los ganglios linfáticos, las estructuras GALT no están encapsuladas y hay vías de transporte del antígeno hasta estas estructuras, que son independientes de los linfáticos. El desarrollo de las estructuras linfáticas especializadas, como las placas de Peyer, y los folículos aislados en la lámina propia del intestino requiere células inductoras de tejido linfático innato, que son un subgrupo de células linfocíticas innatas que expresan el factor de transcripción ROR$\gamma$T y producen la citocina linfotoxina $\beta$ (LT$\beta$).

***Una vía importante de transporte del antígeno desde la luz al GALT es a través de células especializadas dentro del epitelio intestinal, llamadas células microplegadas (M)*** (fig. 14-3). Las células M se localizan en regiones del epitelio intestinal llamadas epitelio asociado al folículo o de la cúpula situadas sobre las cúpulas de las placas de Peyer y otras estructuras GALT. Aunque las células M y las células epiteliales más numerosas encargadas de la absorción surgen de un precursor epitelial común, las células M se distinguen por un glucocáliz fino, sus microvellosidades irregulares y relativamente cortas (denominadas micropliegues) y agujeros grandes de sus membranas, todas características que potencian la captación de antígenos de la luz intestinal. La principal función de las células M es el transporte transcelular de varias sustancias desde la luz del intestino a través de la barrera epitelial hasta la célula presentadora de antígenos subyacente. Las células M captan el contenido luminal de forma eficiente y, de varias formas, como la fagocitosis similar a los macrófagos y la endocitosis vesicular cubierta de claritina o en la fase líquida. Estas vías consiguen captar toda la bacteria, el virus y productos microbianos solubles. Al contrario que los macrófagos o las células dendríticas, las células M no realizan un procesamiento extenso de las sustancias que captan, sino que mueven las partículas y las moléculas a través de vesículas endocíticas por todo el citosol y las liberan por exocitosis en la zona basolateral de la membrana para las células dendríticas situadas en las regiones de la cúpula de las placas de Peyer y los folículos linfáticos de la lámina propia. Aunque las células M desempeñan una función importante en la inmunidad protectora frente a los microbios luminales, algunos microbios se han aprovechado de ellas como una forma de invadir la barrera mucosa. El ejemplo mejor descrito es *Salmonella typhimurium,* similar al microorganismo patógeno humano *S. typhi,* que causa la fiebre tifoidea. Las células M expresan lectinas que permiten a estas bacterias unirse específicamente a ellas y ser interiorizadas.

**FIGURA 14-3 Células M en el intestino delgado.** Las células M son células epiteliales intestinales especializadas que se encuentran en el epitelio del intestino delgado situado sobre las placas de Peyer y los folículos linfáticos de la lámina propia **(A).** Al contrario que las células epiteliales vecinas con bordes compuestos por microvellosidades altas y una función de absorción primaria, las células M tienen vellosidades más cortas **(B)** y participan en el transporte de microbios intactos o moléculas a través de la barrera mucosa hacia el tejido linfático asociado al intestino, donde las manejan las células dendríticas **(C).** *(Microfotografía electrónica tomada de Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis.* FEMS Immunology and Medical Microbiology *52:2-12, 2008.)*

Las bacterias son citotóxicas para las células M, lo que crea huecos en el epitelio que promueven la invasión de más microorganismos. Ciertos virus entéricos también pueden usar las lectinas de la célula M para romper la barrera epitelial.

***Los antígenos microbianos de la luz intestinal pueden ser captados por las células dendríticas de la lámina propia que extienden sus procesos citoplásmicos entre las células epiteliales intestinales*** (fig. 14-4). Las células dendríticas que captan antígenos son numerosas en ciertas regiones del intestino, especialmente en la porción terminal del íleon, donde extienden dendritas a través de las uniones que hay entre células epiteliales adyacentes, aparentemente sin romper las uniones intercelulares herméticas. Estas células dendríticas que recogen antígenos pueden promover respuestas inmunitarias adaptativas protectoras frente a microorganismos patógenos en la luz. Al contrario que las células M, estas células dendríticas son capaces de procesar y presentar antígenos proteínicos a los linfocitos T dentro de los GALT. Las células dendríticas residentes en la lámina propia también capturan los antígenos que entran entre las células.

***Los ganglios linfáticos mesentéricos recogen antígenos transportados por la linfa procedentes de los intestinos delgado y grueso, y son lugares de diferenciación de linfocitos efectores y reguladores que vuelven de nuevo a la lámina propia.*** Hay 100 a 150 de estos ganglios linfáticos localizados entre las capas membranosas del mesenterio. Los ganglios linfáticos mesentéricos sirven a algunas de las mismas funciones que el GALT, como la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA y el desarrollo de linfocitos T efectores, así como de linfocitos T reguladores. Las células que se diferencian en los ganglios linfáticos mesentéricos en respuesta a la invasión de la pared intestinal por los microorganismos patógenos o comensales se alojan a menudo en la lámina propia (se explica más adelante).

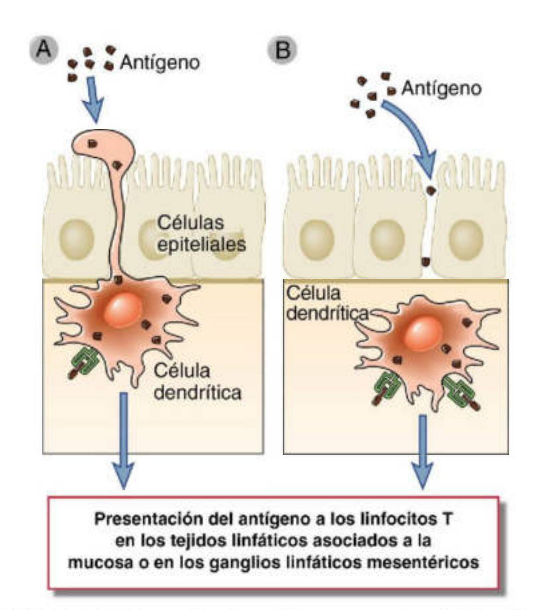



**FIGURA 14-4 Recogida de antígenos por las células dendríticas intestinales.** Las células dendríticas están en la mucosa intestinal y recogen antígenos para presentarlos a los linfocitos T en el GALT y en los ganglios linfáticos mesentéricos. **A.** Algunas células dendríticas extienden las prolongaciones dendríticas entre las células epiteliales intestinales hacia la luz para recoger antígenos. Los macrófagos también pueden recoger antígenos de la luz de esta manera. **B.** Otras células dendríticas presentes en la lámina propia recogen antígenos que derivan del contenido de la luz y que han atravesado la barrera epitelial.

***Las amígdalas linguales y palatinas son estructuras linfáticas no encapsuladas localizadas por debajo del epitelio escamoso estratificado de la mucosa en la base de la lengua y en la orofaringe, respectivamente, y son lugares de respuestas inmunitarias a los microbios en la cavidad oral.*** Estas amígdalas, junto con las amígdalas nasofaríngeas, forman un anillo de tejido linfático llamado anillo de Waldeyer. El grueso del tejido amigdalino está compuesto de folículos linfáticos, habitualmente con centros germinales prominentes. Hay múltiples invaginaciones estrechas y profundas en la superficie del epitelio escamoso, llamadas criptas, que crecen hacia el tejido folicular. Aunque estas amígdalas se consideran a menudo parte del GALT, son diferentes en que están separadas de la cavidad oral rica en microbios por múltiples capas de células epiteliales escamosas en lugar de una sola capa de células epiteliales intestinales. El mecanismo de captura del antígeno desde los microbios de la cavidad oral no se ha descrito del todo; esto podría ocurrir en las criptas. No obstante, las amígdalas linguales y palatinas responden a las infecciones del epitelio de la mucosa con un aumento de tamaño significativo y respuestas de anticuerpos vigorosas, sobre todo IgA. Las infecciones típicas que se asocian al aumento de tamaño amigdalino, habitualmente en los niños, se deben a los estreptococos y el virus de Epstein-Barr.

***Los linfocitos efectores que se generan en el GALT y en los ganglios linfáticos mesentéricos han adquirido patrones de alojamiento intestinal que dependen de integrinas y receptores para quimiocinas seleccionados, y circulan desde la sangre hacia la lámina propia del intestino*** (fig. 14-5). Las funciones del sistema inmunitario digestivo dependen de un gran número de linfocitos T y de células secretoras de anticuerpos que son capaces de recircular de nuevo hacia la lámina propia y de responder con rapidez a los microorganismos patógenos. Los linfocitos T efectores y los linfocitos B secretores de IgA adquieren este fenotipo de alojamiento intestinal debido a cambios en las moléculas de adhesión y en los receptores para quimiocinas que adquieren durante su activación en el GALT o en los ganglios linfáticos de drenaje. La principal integrina de los linfocitos B y T que se alojan en el intestino es $\alpha_4\beta_7$, que se une a la proteína MadCAM-1 expresada en las células endoteliales de las vénulas poscapilares en la lámina propia del intestino. El alojamiento intestinal también exige el receptor para quimiocinas CCR9 en los linfocitos B y T y su ligando CCL25, que producen las células epiteliales intestinales. La expresión combinada de MadCAM-1 y CCL25 se limita al intestino. El alojamiento de las células productoras de IgA en el colon también requiere la expresión de CCR10 y la quimiocina CCL28, pero esto no es específico del intestino, porque el CCL28 se expresa en las células epiteliales de otros tejidos mucosos, como el pulmón y la vía genitourinaria. Se han usado anticuerpos monoclonales bloqueantes específicos frente a la cadena $\alpha_4$ de $\alpha_4\beta_7$ para tratar a pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal en función del conocimiento de que los linfocitos T efectores usan esta integrina para entrar en los tejidos intestinales en esta enfermedad. (Expondremos más adelante en este capítulo la enfermedad inflamatoria intestinal.)

***El fenotipo de alojamiento intestinal de los linfocitos B productores de IgA y de los linfocitos T efectores se adquiere a través de las células dendríticas y la acción del ácido retinoico durante el proceso de activación del linfocito T*** (v. fig. 14-5). Además de promover la diferenciación del linfocito T virgen en linfocitos T efectores y la diferenciación del linfocito B virgen en células secretoras de anticuerpos IgA, lo que se expondrá más adelante, las células dendríticas del GALT y de los ganglios linfáticos mesentéricos también proporcionan señales que conducen a la expresión de la integrina $\alpha_4\beta_7$ y de CCR9 en estas células efectoras. La inducción de estas moléculas de alojamiento depende de la secreción de ácido retinoico por las células dendríticas, aunque los mecanismos no se conocen bien. La inducción selectiva de células que se alojan en los tejidos linfáticos del intestino se explica por el hecho de que los tejidos linfáticos intestinales se exponen a la vitamina A de la dieta y a las células dendríticas en el GALT, y al hecho de que los ganglios linfáticos mesentéricos expresan la retinal deshidrogenasa (RALDH, del inglés *retinal dehydrogenase*), la enzima necesaria para sintetizar ácido retinoico a partir de la vitamina A, mientras que las células dendríticas de otros tejidos no. Además, las células epiteliales intestinales expresan también RALDH y pueden sintetizar ácido retinoico. Compatible con estas propiedades del sistema inmunitario intestinal, tenemos que la vacunación por vía oral no solo favorece la expansión de linfocitos B productores de IgA, comparada con la vacunación intradérmica, sino que las vacunas orales también inducen mayores cantidades de $\alpha_4\beta_7$ en los linfocitos B.

***La lámina propia contiene linfocitos efectores, células dendríticas y macrófagos distribuidos de forma difusa, y es el lugar de la fase efectora de las respuestas inmunitarias digestivas adaptativas.*** Como se expuso antes, los linfocitos efectores generados en las placas de Peyer, otras estructuras GALT y los ganglios linfáticos mesentéricos vuelven a la lámina propia. En esta localización, los linfocitos T pueden responder a los

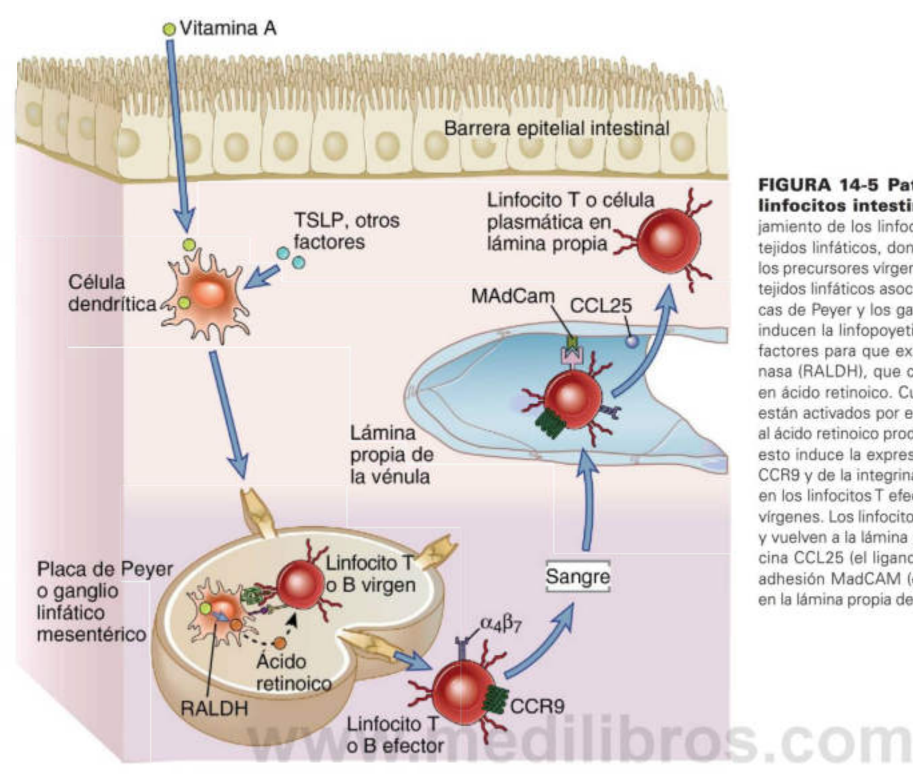





**FIGURA 14-5 Patrón de alojamiento de los linfocitos intestinales.** El patrón intestinal de alojamiento de los linfocitos efectores se adquiere en los tejidos linfáticos, donde se han diferenciado a partir de los precursores vírgenes. A las células dendríticas de los tejidos linfáticos asociados al intestino, incluidos las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, las inducen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y otros factores para que expresen retinaldehído deshidrogenasa (RALDH), que convierte la vitamina A de la dieta en ácido retinoico. Cuando los linfocitos B o T vírgenes están activados por el antígeno en el GALT, se exponen al ácido retinoico producido por las células dendríticas, y esto induce la expresión del receptor para quimiocinas CCR9 y de la integrina $\alpha_4\beta_7$ en las células plasmáticas y en los linfocitos T efectores que surgen de los linfocitos vírgenes. Los linfocitos efectores entran en la circulación y vuelven a la lámina propia intestinal, porque la quimiocina CCL25 (el ligando para el CCR9) y la molécula de adhesión MadCAM (el ligando para $\alpha_4\beta_7$) se muestran en la lámina propia de las células endoteliales venulares.

microorganismos patógenos invasores, y los linfocitos B pueden secretar anticuerpos que son transportados a la luz y neutralizan los microorganismos patógenos antes de que invadan.

#### *Inmunidad humoral en el tubo digestivo*

***La principal función de la inmunidad humoral en el tubo digestivo es neutralizar los microbios luminales; esta función está mediada sobre todo por la IgA producida en el GALT y transportada a través del epitelio de la mucosa hacia la luz.*** También se secretan cantidades menores, pero significativas de IgG y de IgM, en la luz del intestino. Dentro de la luz, los anticuerpos IgA, IgG e IgM se unen a los microbios y toxinas y los neutralizan, impidiendo su unión a los receptores situados en las células del anfitrión. Esta forma de inmunidad humoral se llama, en ocasiones, inmunidad secretora y ha evolucionado de forma particularmente prominente en los mamíferos. Las respuestas de anticuerpos a los antígenos encontrados por la ingestión suelen estar dominadas por la IgA, y la inmunidad secretora es el mecanismo de protección inducido por las vacunas orales, como la de la poliomielitis. Varias propiedades exclusivas del intestino dan lugar al desarrollo selectivo de células secretoras de IgA que permanecen en el tubo digestivo o, si entran en la circulación, vuelven a la lámina propia del intestino. El resultado es que se acumulan células secretoras de IgA a continuación del epitelio, que captará la IgA secretada y la transportará a la luz.

***La IgA se produce en mayores cantidades que cualquier otro isotipo de anticuerpo.*** Se calcula que un adulto normal de 70 kg secreta unos 2 g de IgA al día, lo que supone del 60 al 70% de la producción total de anticuerpos. Esta producción tremenda de IgA se debe al gran número de células plasmáticas productoras de IgA que hay en el GALT, que, según algunas estimaciones, es responsable del 80% de todas las células plasmáticas secretoras de anticuerpos del cuerpo (fig. 14-6). Como la síntesis de IgA tiene lugar sobre todo en el tejido linfático mucoso y la mayor parte de la IgA producida en la zona es transportada eficientemente a la luz mucosa, este isotipo constituye menos de una cuarta parte del anticuerpo del plasma y es un componente secundario de la inmunidad humoral sistémica comparada con la IgG y la IgM.

***La producción predominante de IgA por las células plasmáticas intestinales se debe, en parte, a la inducción selectiva del cambio de isotipo a la IgA en los linfocitos B del GALT y de los ganglios linfáticos mesentéricos.*** El cambio de clase a la IgA en el intestino puede producirse por mecanismos dependientes e independientes de T (fig. 14-7). En ambos casos, las moléculas que dirigen el cambio a la IgA son una combinación de citocinas solubles y proteínas de membrana situadas en otros tipos celulares que se unen a receptores inductores de señales presentes en los linfocitos B (v. capítulo 12). El TGF-β, la principal citocina necesaria para el cambio de isotipo a la IgA en el intestino, así como en otros compartimentos mucosos, es producido por células epiteliales intestinales y células dendríticas en el GALT. Además, las células dendríticas del GALT expresan la integrina $\alpha_v\beta_8$, que es necesaria para la activación del TGF-β. Varias moléculas que promueven el cambio de clase a la IgA las expresan las células epiteliales intestinales o las células dendríticas del GALT en respuesta a las señales transmitidas por el TLR, y las bacterias comensales de la luz del intestino producen los ligandos que

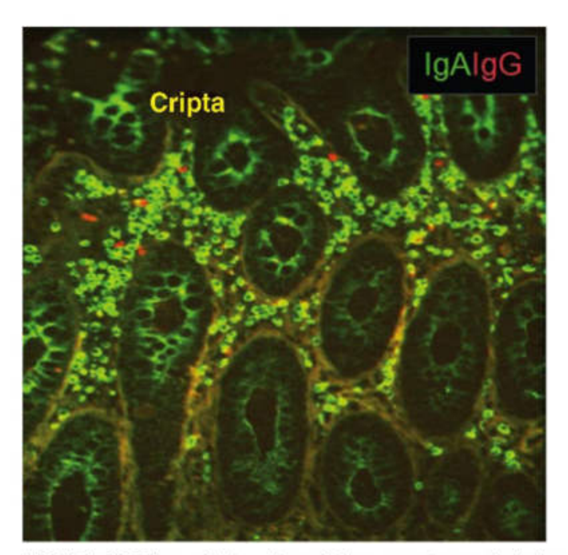



**FIGURA 14-6 Las células plasmáticas secretoras de IgA en el intestino.** La abundancia de las células plasmáticas productoras de IgA (verde) en la mucosa del colon comparadas con las células secretoras de IgG (rojo) se muestra mediante una tinción inmunofluorescente. La IgA que se está secretando puede visualizarse en forma de citoplasma verde en las células epiteliales de las criptas. *(Tomado de Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands.* The Journal of Pediatrics *156[Suppl 1]:S8-S16, 2010.)*



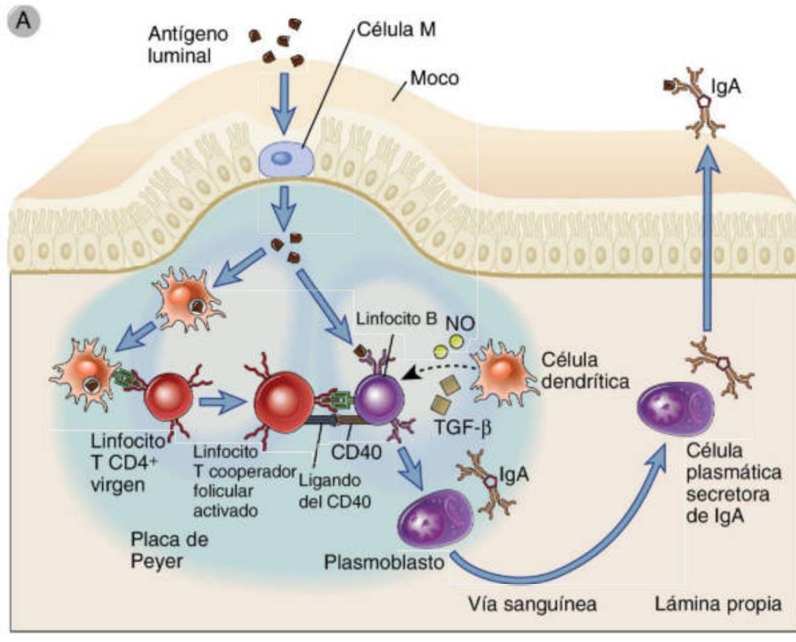
se unen a los TLR relevantes. Por ejemplo, el cambio a la IgA y la IgG independientes de T requiere la unión de la citocina APRIL de la familia del TNF al receptor TACI situado en los linfocitos B, y las células epiteliales intestinales producen APRIL en respuesta a los ligandos del TLR producidos por las bacterias comensales. Las células epiteliales intestinales también producen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, del inglés *thymic stromal lymphopoietin*) en respuesta a las señales del TLR, y la TSLP estimula la producción adicional de APRIL por las células dendríticas del GALT. Los ligandos del TLR producidos por las bacterias comensales en el intestino también aumentan la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible en las células dendríticas, lo que lleva a la producción de óxido nítrico. Se cree que el óxido nítrico promueve el cambio de clase a la IgA dependiente e independiente de T, en parte porque el óxido nítrico aumenta las señales producidas por el TGF-β en los linfocitos B y también la síntesis de APRIL por las células dendríticas del GALT. Finalmente, la producción de IgA por el linfocito B intestinal depende, al menos en parte, del metabolito de la vitamina A ácido todo-*trans* retinoico, que sintetizan las células epiteliales intestinales y las células dendríticas del GALT, aunque se desconocen los mecanismos por los que el ácido retinoico promueve la producción de IgA. El ácido retinoico también es importante para el alojamiento del linfocito B en el intestino, como expusimos antes. Hay muchas de estas moléculas dentro del GALT y de los ganglios linfáticos mesentéricos comparados con los tejidos linfáticos no mucosos, como el bazo y los ganglios linfáticos que drenan la piel, lo que es, en gran medida, responsable de la tendencia de los linfocitos B en el GALT a cambiar a la producción de IgA.

***La producción predominante de IgA por las células plasmáticas intestinales aumenta por el patrón de alojamiento intestinal selectivo de los linfocitos productores de IgA que surgen en el GALT y en los ganglios linfáticos mesentéricos*** (v. fig. 14-5). Parte de la IgA que se transporta a través del epitelio intestinal pueden producirla las células plasmáticas que se diferenciaron y permanecieron dentro de los folículos del GALT subyacentes. Sin embargo, las células plasmáticas secretoras de IgA están ampliamente dispersas en la lámina propia del tubo digestivo, no solo en los folículos linfáticos. Como expusimos antes, los linfocitos B activados que sufren un cambio de isotipo en células productoras de IgA en el GALT y en los ganglios linfáticos mesentéricos pueden entrar en la circulación sistémica y después alojarse selectivamente en la lámina propia intestinal, donde pueden residir como células plasmáticas.

***La IgA secretada se transporta a través de las células epiteliales a la luz intestinal gracias a un receptor específico para el Fc de la IgA/IgM llamado receptor poli-Ig*** (fig. 14-8). La IgA producida por las células plasmáticas en la lámina propia está en forma de un dímero que se mantiene unido por una cadena J producida de manera coordinada, que se une de forma covalente mediante enlaces disulfuro a las regiones Fc de las cadenas pesadas α de las dos moléculas de IgA. Las células plasmáticas mucosas producen muchas cadenas J, incluso más que las células plasmáticas de los tejidos no mucosos, y la IgA sérica es, habitualmente, un monómero que carece de la cadena J. Desde la lámina propia, la IgA dimérica debe ser transportada a través del epitelio hasta la luz y esta función está mediada por el **receptor poli-Ig.** La IgM producida por las células plasmáticas de la lámina propia es también un polímero (pentámero) asociado de forma covalente a la cadena J, y el receptor para poli-Ig también transporta la IgM a las secreciones intestinales. Esta es la razón por la que a este receptor se le llama receptor para poli-Ig. Este receptor lo sintetizan las células epiteliales mucosas; su producción puede aumentar por estímulos inflamatorios, incluida la IL-17. Se expresa en las superficies basales y laterales de las células epiteliales. Es una glucoproteína integral de la membrana con cinco dominios extracelulares homólogos a los dominios de Ig, y es, por ello, un miembro de la superfamilia de la Ig.

La IgA dimérica secretada y la IgM pentamérica se unen al receptor para poli-Ig situado en las células epiteliales mucosas a través de un dominio de la cadena J (v. fig. 14-8). El complejo Ig-receptor es interiorizado por endocitosis en la célula epitelial, y al contrario que otros endosomas que suelen viajar a los lisosomas, las vesículas que contienen el receptor para la poli-Ig se dirigen a la membrana plasmática apical (luminal) de la célula epitelial y se fusionan con ella. Este proceso se llama transcitosis. En la superficie celular, el receptor para la poli-Ig se escinde mediante proteólisis, sus dominios transmembranario y citoplásmico se dejan unidos a la célula epitelial, y el dominio extracelular del receptor, que lleva la molécula de IgA, se libera a la luz intestinal. La parte escindida del receptor para poli-Ig, llamado componente secretor, permanece asociado a la IgA dimérica en la luz. Se cree que el componente secretor unido protege a la IgA (e IgM) de la proteólisis que realizan enzimas presentes en la luz intestinal, y estos anticuerpos son, por tanto, capaces de neutralizar los microbios y las toxinas en la luz. El receptor poli-Ig también es responsable de la secreción de IgA en la bilis, la leche, el esputo, la saliva y el sudor.

La IgG está presente en las secreciones intestinales en cantidades iguales a la IgM, pero menores que las de IgA. En algunas secreciones mucosas (es decir, en el recto, la vía genitourinaria y las vías respiratorias), las concentraciones



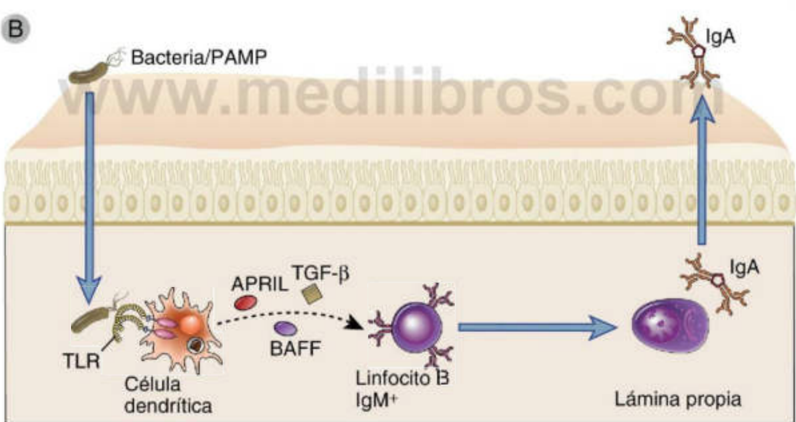






**FIGURA 14-7 Cambio de clase a la IgA en el intestino.** El cambio de clase a la IgA en el intestino se produce por medio de mecanismos dependientes e independientes de T. **A.** En el cambio a la clase IgA dependiente de T, las células dendríticas de la cúpula subepitelial de las placas de Peyer capturan los antígenos bacterianos transportados por las células M y migran a la zona interfolicular, donde presentan el antígeno a los linfocitos T vírgenes CD4+. Los linfocitos T activados se diferencian en linfocitos T cooperadores con un fenotipo T cooperador folicular y participan en interacciones afines con los linfocitos B IgM+IgD+ presentadores del antígeno que también han captado y procesado el antígeno bacteriano. El cambio de clase a la IgA en el linfocito B se estimula a través de la unión del CD40L del linfocito T al CD40 del linfocito B, junto con la acción del TGF-β. Esta vía dependiente del linfocito T da lugar a anticuerpos IgA de afinidad alta. **B.** En el cambio de clase a la IgA independiente de T participa la activación por parte de la célula dendrítica de los linfocitos B IgM+IgD+, incluidos los linfocitos B-1. Las células dendríticas activadas por los ligandos de los TLR secretan citocinas que inducen el cambio de clase a la IgA, como el BAFF, el APRIL y el TGF-β. Esta vía independiente del linfocito T da lugar a anticuerpos IgA con una afinidad relativamente baja frente a las bacterias intestinales. Los mecanismos moleculares del cambio de clase se describieron en el capítulo 12.



de IgG son altas y, a menudo, superan a las de IgA. El transporte de IgG a las secreciones mucosas se debe a otro receptor de transcitosis, el receptor neonatal para el Fc (FcRn), que expusimos en los capítulos 5 y 13. Al contrario que el receptor poli-Ig, que transporta la IgA en un solo sentido (tomada del lado basal y hacia el lado apical o luminal), el FcRn puede mediar el transporte en ambos sentidos de la IgG. Por tanto, el transporte de IgG mediado por el FcRn contribuye, probablemente, a la inmunidad humoral contra los patógenos de la luz intestinal, y también puede contribuir a la captación de

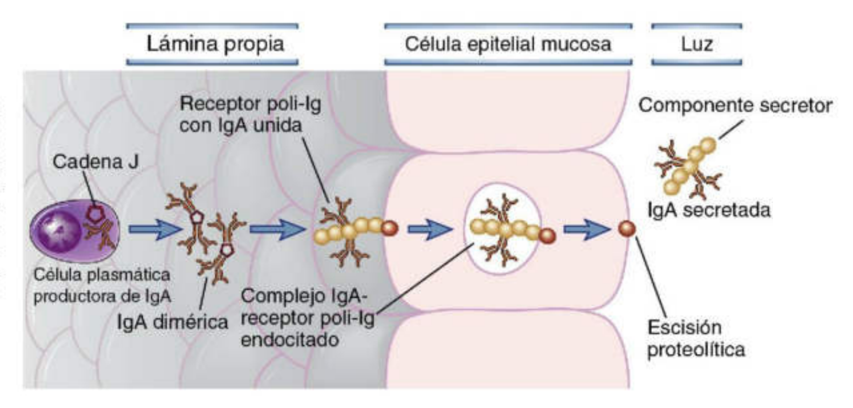



**FIGURA 14-8 Transporte de IgA a través de las células epiteliales.** La IgA la producen las células plasmáticas en la lámina propia del tejido mucoso y se une al receptor poli-Ig situado en la base de una célula epitelial. El complejo se transporta a través de la célula epitelial, y la IgA unida se libera a la luz mediante escisión proteolítica. El proceso de transporte a través de la célula, desde la superficie basolateral a la luminal en este caso, se llama transcitosis.

microbios cubiertos de anticuerpos y de otros antígenos de la luz hacia el GALT.

***La IgA producida en los tejidos linfáticos en la glándula mamaria se secreta en el calostro y la leche materna madura a través de una transcitosis mediada por el receptor poli-Ig y media la inmunidad mucosa pasiva en los niños alimentados con leche materna.*** La glándula mamaria humana en período de lactación contiene un gran número de células plasmáticas secretoras de IgA, y el epitelio de la glándula mamaria puede almacenar grandes cantidades de IgA secretora. Las células plasmáticas de la mama se originan en varios tejidos linfáticos asociados a mucosas. Se alojan en la mama, porque la mayoría de los plasmoblastos IgA expresan el CCR10, independientemente del tejido linfático en que se genere, y el tejido mamario expresa el CCL28, la quimiocina que se une al CCR10. Por tanto, durante la lactancia materna, un niño ingiere una cantidad significativa de IgA materna, que protege el intestino del lactante de muchos microbios. También se secretan cantidades moderadas de IgG e IgM en la leche materna que contribuyen a la inmunidad pasiva de los niños alimentados con leche materna. Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que la alimentación materna reduce significativamente el riesgo de diarrea y septicemia, especialmente en los países en desarrollo, y esto se correlaciona con la presencia de IgA secretora en la leche materna específica frente a especies enterotóxicas de bacterias, como *Escherichia coli* y *Campylobacter.*

### *Inmunidad mediada por el linfocito T en el tubo digestivo*

Los linfocitos T desempeñan funciones importantes en la protección contra los microorganismos patógenos en el aparato digestivo y en la regulación de las respuestas a los alimentos y los antígenos comensales. Además, los linfocitos T contribuyen a las enfermedades inflamatorias en el tubo digestivo. Como en otras partes del cuerpo, en la inmunidad del linfocito T en el intestino intervienen diferentes subgrupos de linfocitos T, y está influida de varias formas por las células dendríticas presentadoras del antígeno, que también pertenecen a diferentes subgrupos. En este apartado, expondremos importantes características del linfocito T y de las funciones de las células dendríticas en el intestino.

***Los linfocitos T se encuentran dentro de la capa epitelial intestinal, dispersos a lo largo de la lámina propia y la submucosa y dentro de las placas de Peyer y otros grupos organizados de folículos.*** En los seres humanos, la mayoría de los linfocitos T intraepiteliales son CD8$^+$. En los ratones, alrededor del 50% de los linfocitos intraepiteliales expresan la forma γδ del TCR, como los linfocitos intraepidérmicos de la piel. En los seres humanos, solo alrededor del 10% de los linfocitos intraepiteliales son linfocitos γδ, pero esta proporción es aún mayor que las proporciones de los linfocitos γδ que se encuentran entre los linfocitos T de otros tejidos. Los linfocitos intraepiteliales que expresan el TCR αβ y γδ muestran una diversidad limitada de receptores para el antígeno. Estas observaciones apoyan la idea de que los linfocitos intraepiteliales mucosos tienen una gama de especificidades limitada, distinta de la mayoría de los linfocitos T, y este repertorio restringido puede haber evolucionado hasta reconocer microbios que se encuentran con frecuencia en la superficie epitelial. Los linfocitos T de la lámina propia son casi todos CD4$^+$, y la mayoría tienen el fenotipo de linfocitos T memoria o efectores activados, estos últimos con un fenotipo memoria efector (v. capítulo 9). Recuerde que estos linfocitos T efectores y memoria en la lámina propia se generan a partir de precursores vírgenes en el GALT y los ganglios linfáticos mesentéricos, entran en la circulación y se alojan preferentemente en la lámina propia (v. fig. 14-5). Los linfocitos T que hay dentro de las placas de Peyer y en otros folículos adyacentes al epitelio intestinal son sobre todo los linfocitos T CD4$^+$ cooperadores, incluyendo los linfocitos T cooperadores foliculares, y los linfocitos T reguladores.

***Las células dendríticas y los macrófagos abundan en el sistema inmunitario digestivo y pueden participar en el estímulo de las respuestas protectoras de los linfocitos T efectores o induciendo respuestas de linfocitos T reguladores que suprimen la inmunidad frente a los antígenos ingeridos y los microorganismos comensales.*** En el intestino y en otros tejidos mucosos, algunas células dendríticas y los macrófagos proyectan dendritas entre las células epiteliales y toman muestras del contenido luminal, como se expuso anteriormente. Las células dendríticas que han capturado antígenos migran, a través del drenaje linfático, hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, donde presentan los antígenos proteínicos procesados a los linfocitos T vírgenes e inducen la diferenciación de estos linfocitos T en linfocitos efectores productores de IFN-γ, IL-17 o IL-4 o en Treg FoxP3$^+$. Los macrófagos del tejido intestinal también pueden promover la expansión local de linfocitos T reguladores. La capacidad de las células dendríticas y de los macrófagos de dirigir la inducción o expansión de los linfocitos T reguladores depende de su capacidad para producir TGF-β y ácido retinoico en el momento de la presentación del antígeno a los linfocitos T.

***En el tubo digestivo, diferentes especies de microbios inducen diferentes subgrupos de linfocitos T efectores CD4$^+$ que***

***protegen contra ellos.*** En el capítulo 10 introdujimos la idea de que los subgrupos de linfocitos T cooperadores que secretan diferentes citocinas están especializados en tipos particulares de respuestas antimicrobianas. Esta idea fundamental es muy relevante para el sistema inmunitario mucoso. La microflora de bacterias comensales de la luz del intestino ejerce influencias profundas sobre los fenotipos del linfocito T incluso durante la homeostasis.

- ***Linfocitos $T_H$17.*** Estudios realizados en ratones han demostrado que ciertas clases de bacterias, o en algunos casos especies individuales de bacterias, pueden cambiar el patrón dominante de producción de citocinas por el linfocito T. Por ejemplo, la lámina propia del intestino delgado en los ratones sanos es particularmente rica en linfocitos productores de IL-17, mientras que el colon no, y la presencia de los linfocitos $T_H$17 depende de la colonización intestinal de ciertos tipos taxonómicos de bacterias (bacterias filamentosas segmentadas) en el período posnatal. Esta presencia estable de linfocitos $T_H$17 es necesaria para la protección contra especies patógenas de bacterias (p. ej., *Citrobacter rodentium*). Otro ejemplo de cambios inducidos por la microflora bacteriana en los fenotipos de los linfocitos T intestinales es la observación de que la colonización del intestino con cepas que expresan o no el polisacárido A de *Bacteroides fragilis* induce a los linfocitos T productores de IL-17 o a los linfocitos T reguladores productores de IL-10, respectivamente. Los linfocitos $T_H$17 parecen desempeñar una función especial en el mantenimiento de la función de barrera mucosa epitelial, debido a las acciones de las dos citocinas características que producen, IL-17 e IL-22 que, como expusimos antes, son también productos de células linfocíticas innatas en el intestino. Los receptores para ambas citocinas se expresan en las células epiteliales intestinales y ambas inducen la expresión de proteínas importantes para la función de barrera, como las mucinas y las defensinas β, que protegen a las células epiteliales contra la lesión inducida por microbios. Los mecanismos que subyacen a estos cambios inducidos por los microbios en las respuestas de los linfocitos T no se conocen bien, pero probablemente tengan que ver con las señales que inducen en las células epiteliales intestinales y las células dendríticas. Estas señales cambian el fenotipo y el perfil de secreción de citocinas de las células dendríticas, lo que, a su vez, influye en la diferenciación en el subgrupo de linfocitos T cuando las células dendríticas presentan el antígeno a linfocitos T vírgenes específicos frente a antígenos microbianos.
- ***Linfocitos $T_H$2.*** Las infecciones helmínticas intestinales inducen fuertes respuestas $T_H$2, que eliminan los helmintos, porque las citocinas $T_H$2 IL-4 e IL-13 cooperan en el aumento de las secreciones de líquido y moco y en la inducción de la contracción del músculo liso y la motilidad intestinal.

## Regulación de la inmunidad en el tubo digestivo por los linfocitos T reguladores y las citocinas

***Los linfocitos T reguladores abundan en el GALT y evitan las reacciones inflamatorias contra los microbios intestinales comensales.*** Se calcula que hay alrededor del doble de Treg FoxP3⁺ entre los linfocitos CD4⁺ de la lámina propia que los de otros tejidos linfáticos periféricos. Muchos de estos Treg se inducen, probablemente, en el intestino en respuesta a antígenos que se encuentran en esa zona, y así pertenecen a la categoría de Treg periféricos (v. capítulo 15). Los factores que contribuyen a la generación de estos Treg son las células dendríticas CD103⁺, la producción local de ácido retinoico (que promueve la expresión de FoxP3) y la producción local de TGF-β (que también promueve la expresión de FoxP3 e inhibe la generación de linfocitos $T_H$1 y $T_H$2). Como expondremos en el capítulo 15, se cree que los Treg suprimen las respuestas inmunitarias mediante varios mecanismos. De ellas, el mecanismo dominante en el intestino parece ser la producción de la citocina inmunosupresora IL-10, lo que se expondrá más adelante.

***Varias citocinas, como el TGF-β, la IL-10 y la IL-2, parecen desempeñar funciones fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis en el sistema inmunitario intestinal, y las deficiencias en estas citocinas o en sus receptores dan lugar a una inflamación intestinal patológica.*** Gran parte de nuestro conocimiento de la regulación mediada por citocinas en el intestino procede de estudios realizados en ratones con genes anulados de citocinas o de receptores para citocinas. Una característica importante del fenotipo de los ratones con deficiencias provocadas del TGF-β, la IL-10, el receptor para la IL-10, la IL-2 y el receptor para la IL-2 es una inflamación incontrolada en el intestino. Las mutaciones en los genes de la IL-10 y del receptor para la IL-10 también se asocian a colitis graves en los niños, lo que confirma la importancia de la IL-10 para evitar la inflamación patológica intestinal en los seres humanos. La inflamación descontrolada observada en el intestino sin estas citocinas o sus receptores es más probable que se deba a respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a la flora intestinal comensal, porque tal inflamación no aparece en ratones criados en condiciones desprovistas de gérmenes.

No se conocen las fuentes celulares de las citocinas y las células diana que expresan el receptor relevante, que son fundamentales para la prevención de la inflamación intestinal. Se han usado modelos murinos en los que las citocinas, los receptores para citocinas y las señales generadas por el receptor para las citocinas se han eliminado con técnicas genéticas solo en tipos celulares específicos para abordar la cuestión de qué tipos de células son importantes. En el caso de la regulación de la inflamación intestinal dependiente del TGF-β y de la IL-10, las pruebas indican que las Treg son fuentes importantes de estas citocinas. Por ejemplo, la eliminación selectiva del gen *Il10* en células FoxP3⁺ lleva a una colitis grave, pero no a otras manifestaciones de la enfermedad inflamatoria, lo que es compatible con el papel fundamental de la IL-10 producida por las Treg en el mantenimiento de la homeostasis en el tubo digestivo. Es posible que los macrófagos, que producen IL-10, sean otra fuente importante de IL-10. Las células diana que expresan receptores para el TGF-β y la IL-10 y son reguladas por ellos son, probablemente, las células dendríticas, los linfocitos T efectores y células efectoras innatas, como los macrófagos y las células epiteliales. La enfermedad inflamatoria intestinal en los ratones que carecen de IL-2 o de su receptor es una consecuencia de los defectos en el desarrollo y función de los Treg, que requieren IL-2 (v. capítulo 15).

## Tolerancia oral y vacunas orales

***La tolerancia oral es una tolerancia inmunitaria adaptativa sistémica a antígenos que se ingieren o se administran de otro modo por vía oral.*** La tolerancia oral se ha demostrado de forma más clara en modelos murinos experimentales. Los ratones alimentados con dosis altas de un antígeno proteínico pueden tener alteradas después las respuestas humorales y las mediadas por linfocitos T frente al mismo antígeno administrado por otras vías, como a través de la piel. Puede demostrarse un fenómeno

similar cuando los antígenos se administran a través de las vías nasales en la mucosa respiratoria, y se utiliza el término más general de *tolerancia mucosa* para describir la tolerancia inducida por la administración oral o nasal del antígeno. Se especula con que el papel fisiológico de la tolerancia oral es la prevención de posibles respuestas inmunitarias lesivas frente a proteínas alimentarias y bacterias comensales. Los mecanismos subyacentes de la tolerancia oral no se conocen bien, pero, probablemente, abarcan los mecanismos de la tolerancia periférica que se expondrán en el capítulo 15, como la anergia, la eliminación y la supresión mediadas por Treg. La tendencia del sistema inmunitario del intestino a suprimir las respuestas inmunitarias locales a los antígenos en la luz intestinal podría manifestarse en otras partes del cuerpo debido a la circulación de Treg en otros tejidos y a la eliminación o anergia de los linfocitos T efectores en el intestino, que dejan de estar disponibles para responder a antígenos en otros lugares. Los intentos de tratar las enfermedades autoinmunes o las alergias mediante la administración oral o nasal de antígenos propios o alérgenos relevantes han sido, hasta ahora, insatisfactorios.

***La administración por vía oral del antígeno en el marco de una estimulación concomitante de la inmunidad innata puede llevar a respuestas inmunitarias adaptativas productoras, como ocurre con el uso de las vacunas orales víricas para inducir respuestas protectoras de anticuerpos frente a los virus.*** Estas vacunas son virus vivos atenuados que pueden infectar a las células dendríticas en el intestino y estimular fuertes respuestas innatas que promueven después la activación de los linfocitos T y B.



## La función del microbioma comensal en la regulación inmunitaria

El microbioma intestinal incluye todas las bacterias comensales que normalmente residen en los intestinos, expuestos antes, así como miles de especies de virus, hongos y protozoos. Los seres humanos y su microbioma intestinal han puesto en marcha a lo largo de la evolución y de forma conjunta mecanismos para su mutuo beneficio, incluidos mecanismos para defenderse de ser invadidos por estos microorganismos junto con otros para mantener el equilibrio, minimizando respuestas inmunitarias inflamatorias innecesarias frente a los microorganismos comensales. Una consecuencia de esta evolución conjunta es una profunda influencia del microbioma sobre el sistema inmunitario. El microbioma cambia con la edad, la dieta y la enfermedad, y estudios realizados en ratones indican que estos cambios influyen en la función inmunitaria en el propio intestino y de forma generalizada.

***Los microorganismos comensales de los intestinos son necesarios para las respuestas inmunitarias innatas en el intestino y las regulan, y también influyen en la inmunidad innata sistémica.*** Los estudios realizados en ratones han demostrado que las bacterias comensales son necesarias para la proliferación y reparación de la barrera epitelial intestinal después de la lesión, un efecto mediado por los PAMP de la pared celular bacteriana y los TLR a los que se unen en las células epiteliales. Como se mencionó antes, la microflora del intestino estimula la expresión de mucinas y péptidos antimicrobianos (incluida la lectina del tipo C REGIIIγ) que impiden la colonización de las bacterias grampositivas. Además, varios estudios realizados en ratones han demostrado que los productos de las bacterias comensales del intestino influyen en la forma en que los neutrófilos circulantes y los macrófagos actúan en todo el cuerpo. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta procedentes de las bacterias del intestino amortiguan las respuestas inflamatorias de los neutrófilos, mientras que los fragmentos del peptidoglucano de las bacterias intestinales potencian la capacidad de los neutrófilos circulantes de matar a las bacterias grampositivas. Del mismo modo, las bacterias intestinales parecen necesarias para las funciones antivíricas sistémicas de los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos NK.

***Los microorganismos comensales intestinales influyen en las respuestas inmunitarias adaptativas locales y sistémicas.*** La producción de IgA en la mucosa intestinal, que es el principal mecanismo inmunitario adaptativo de protección frente a la invasión microbiana a través de la barrera epitelial intestinal, depende de la presencia de flora luminal. Los antígenos de las bacterias comensales activan las respuestas IgA dependientes de T específicas frente a estos antígenos. Además, los microorganismos comensales inducen la expresión de factores de cambio a la IgA, incluidos BAFF, APRIL y el ácido retinoico, que son necesarios para el cambio de clase a la IgA en el linfocito B dependiente e independiente de T (expuesto anteriormente). Al impedir que los comensales alcancen la barrera epitelial, la IgA del intestino reduce las respuestas innatas frente a estos microorganismos, y también limita la activación del linfocito B y las respuestas de anticuerpos, tanto en el ámbito local como en el sistémico. Por ejemplo, las concentraciones séricas de IgE, el número de basófilos en la sangre y las reacciones alérgicas que dependen de los mastocitos fuera del intestino están todos elevados en los ratones que carecen de gérmenes. Ciertas especies de microorganismos comensales en el intestino también son necesarias para la acumulación de linfocitos $T_H17$ en el intestino, y la presencia de estas especies reduce la resistencia a algunos microorganismos patógenos intestinales pero puede aumentar la proclividad a padecer enfermedades autoinmunes fuera del intestino. Otras especies comensales contribuyen al desarrollo de los Treg.

En los seres humanos, la repercusión de la microflora intestinal sobre las respuestas inmunitarias locales y sistémicas se infiere de muchas observaciones clínicas y de tratamientos experimentales. La flora normal parece necesaria para evitar respuestas inmunitarias e inflamación intestinales perjudiciales inducidas por bacterias patógenas. Por ejemplo, el tratamiento antibiótico para infecciones situadas fuera del intestino alterará siempre la microflora intestinal, y esto se asocia a un mayor riesgo de infecciones por bacterias patógenas en el colon, especialmente por *Clostridium difficile*. A los pacientes con una infección crónica por *C. difficile* les benefician los trasplantes fecales administrados por vía oral, que repueblan el intestino con flora procedente de sujetos sanos. Los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal (expuesto más adelante) tienen una flora intestinal anómala, y el tratamiento antibiótico y los trasplantes fecales han tenido éxito en el tratamiento de algunos de estos pacientes.

Se desconoce en gran medida la forma en que la flora comensal intestinal humana influye en la salud inmunitaria sistémica. El riesgo de sufrir enfermedades alérgicas, incluida el asma, se ha ligado a variaciones en la microflora durante el principio de la infancia como consecuencia del tipo de nacimiento (vaginal o por cesárea), la lactancia materna y el uso de antibióticos. En la actualidad se han caracterizado los microbiomas de varias poblaciones sanas y de pacientes mediante métodos genéticos; los datos generados pueden conducir a un mejor entendimiento de cómo el sistema inmunitario humano está regulado por las bacterias intestinales.

## Enfermedades relacionadas con las respuestas inmunitarias en el intestino

Dada la abundancia de células inmunitarias y su constante actividad en la mucosa intestinal, no resulta sorprendente que haya muchas enfermedades intestinales relacionadas con respuestas inmunitarias anómalas. Estas enfermedades se deben, generalmente, a respuestas no reguladas a microorganismos comensales y a antígenos presentes en los alimentos. Expondremos ahora algunos ejemplos de estas enfermedades; se describen con mayor detalle en los textos médicos.

### *Enfermedad inflamatoria intestinal*

***La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una inflamación crónica remitente del intestino delgado o grueso, debida, probablemente, a respuestas mal reguladas frente a bacterias comensales.*** Los dos principales tipos de enfermedad inflamatoria intestinal son la **enfermedad de Crohn,** que puede afectar a todo el espesor de la pared intestinal en cualquier parte del tubo digestivo, pero suele hacerlo a la porción terminal del íleon, y la **colitis ulcerosa,** que se limita a la mucosa del colon. Los síntomas son el dolor abdominal, los vómitos, la diarrea y la pérdida de peso. Los tratamientos consisten en varios fármacos antiinflamatorios, como la sulfasalacina, los corticoesteroides, los antagonistas del TNF y los antimetabolitos. Aunque la causa de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa no se conoce, varios tipos de pruebas indican que estos trastornos son el resultado de defectos en la regulación de las respuestas inmunitarias a microorganismos comensales en el intestino en un individuo con una predisposición genética. Varias alteraciones inmunitarias pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

- ***Defectos en la inmunidad innata a los comensales intestinales.*** Antes expusimos la posibilidad de que la enfermedad inflamatoria intestinal se debiera a uno o dos tipos de defectos inmunitarios innatos. Primero, puede haber una expresión defectuosa de moléculas como defensinas, que lleve a la invasión de las bacterias comensales a través del epitelio intestinal. Segundo, puede haber una inhibición inadecuada de las respuestas inmunitarias innatas a microorganismos comensales. Los polimorfismos del gen que codifica el detector inmunitario innato citoplásmico NOD2 se asocian a un subgrupo de la enfermedad de Crohn y pueden conducir a cualquiera de estos dos tipos de alteraciones de la inmunidad innata.
- ***Respuestas anómalas de $T_H17$ y $T_H1$.*** El análisis de las respuestas de los linfocitos T en modelos animales y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal indica que hay una respuesta $T_H17$ activa en las partes afectadas del intestino. La enfermedad de Crohn también se caracteriza por una inflamación granulomatosa dirigida por los linfocitos $T_H1$ productores de IFN-γ (v. capítulo 19). Estas observaciones son la base para tratar a los pacientes con la enfermedad inflamatoria intestinal con un anticuerpo monoclonal que se une a un polipéptido (p40) compartido por la IL-23 y la IL-12. La IL-23 es necesaria para las respuestas inmunitarias mediadas por los $T_H17$, como se mencionó antes, y la IL-12 es necesaria para las respuestas mediadas por los $T_H1$. Los ensayos clínicos con el antagonista de la IL-17 en la enfermedad inflamatoria intestinal no han demostrado ningún efecto eficaz, lo que lleva a pensar que la producción excesiva de IL-17 puede no ser, por sí misma, responsable de estos trastornos.
- ***Función defectuosa de los linfocitos T reguladores.*** Es posible que la enfermedad inflamatoria intestinal pueda deberse a una supresión inadecuada mediada por Treg de las respuestas inmunitarias a los microorganismos comensales. Las pruebas que apoyan esta hipótesis proceden de modelos murinos en los que la falta de Treg lleva a una enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, uno de los primeros experimentos que demostraron la existencia de Treg fue la aparición de una inflamación gastrointestinal en los ratones inmunodeficientes a los que se inyectaron linfocitos T $CD4^+CD25^-$ vírgenes, que ahora sabemos que contienen precursores de los linfocitos T efectores, pero carecen de Treg $CD4^+CD25^+$. Los ratones deficientes en Treg debido a la eliminación de los genes *Il2* o *Il2r,* como se mencionó antes, o con anulación del gen *Foxp3* también sufren una enfermedad inflamatoria intestinal. En los seres humanos, las mutaciones de *FOXP3* dan lugar a una carencia de Treg y causan la enfermedad llamada alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y ligada al X (IPEX), que abarca una inflamación intestinal acentuada, así como autoinmunidad en muchos otros tejidos. Aunque todas estas observaciones son compatibles con la necesidad de los Treg para mantener la homeostasis intestinal, como se expuso antes, no se sabe si los defectos de los Treg subyacen a la mayoría de los casos humanos de enfermedad inflamatoria intestinal.
- ***Los polimorfismos de los genes que se asocian a la macroautofagia y la respuesta de estrés a las proteínas sin plegar del retículo endoplásmico son factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal.*** Las pruebas experimentales indican que la conexión entre la enfermedad inflamatoria intestinal y las variantes en los genes de las respuestas a las proteínas sin plegar y la autofagia se relaciona con una menor secreción en la célula de Paneth de enzimas antimicrobianas y defensinas. La macroautofagia es un proceso por el cual las células secuestran orgánulos citoplásmicos dentro de autofagosomas que después se fusionan con los lisosomas, lo que promueve la destrucción de los orgánulos. Las variaciones de los genes de la autofagia (como *ATG16L1* e *IRGM*) que se asocian a la enfermedad de Crohn dificultan la autofagia en las células de Paneth y, por razones que no están claras, esto reduce la secreción de lisozima y defensinas en la luz intestinal. El estrés del retículo endoplásmico ocurre, sobre todo, cuando se acumulan dentro de él proteínas sin plegar. Esto lleva a la activación de una serie de proteínas, incluido el factor de transcripción XBP-1, que actúa para bloquear la traducción de la proteína y aumentar la expresión de las chaperonas que promueven el plegado adecuado de la proteína. Las células de Paneth, como otras células secretoras, dependen de la respuesta a las proteínas sin plegar para mantener su función secretora de proteínas.

### *Enfermedad celíaca*

***La enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa del intestino delgado causada por respuestas inmunitarias contra las proteínas del gluten ingeridas presentes en el trigo.*** La enfermedad celíaca se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado, lo que lleva a una atrofia de las vellosidades, una malabsorción y varias deficiencias nutricionales que provocan manifestaciones extraintestinales.

La enfermedad se trata restringiendo la dieta a alimentos sin gluten. Los pacientes producen anticuerpos IgA e IgG específicos frente al gluten, así como autoanticuerpos específicos frente a la transglutaminasa 2A, una enzima que modifica la proteína del gluten llamada gliadina. Se cree que estos autoanticuerpos surgen cuando linfocitos B específicos frente a la transglutaminasa introducen por endocitosis la transglutaminasa del anfitrión unida de forma covalente a la gliadina y después presentan los péptidos de la gliadina a los linfocitos T cooperadores, que después cooperan en la respuesta de anticuerpos frente a la transglutaminasa. Se desconoce si estos anticuerpos contribuyen al desarrollo de la enfermedad, pero son un marcador diagnóstico sensible de la enfermedad. Hay pruebas fuertes de que las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$ a la gliadina participan en la patogenia de la enfermedad. Se encuentran linfocitos T específicos frente a los péptidos de la gliadina en los pacientes celíacos, y el proceso inflamatorio en el intestino comprende los linfocitos T y sus citocinas. Hay un riesgo relativo alto de sufrir una enteropatía por gluten en las personas portadoras de las dos clases de alelos del HLA II, HLA-DQ2 y HLA-DQ8, y los péptidos de la gliadina se unen con fuerza a las moléculas del MHC codificadas por estos alelos. Expondremos con mayor detalle la asociación entre las enfermedades autoinmunes y los alelos del MHC en el capítulo 15. Además de las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$, la actividad lítica de los linfocitos T citotóxicos (CTL) $CD8^+$ sobre las células epiteliales intestinales también puede contribuir a la enfermedad celíaca, aunque no está clara la fuente de los péptidos concretos reconocidos por el CTL.

#### *Otras enfermedades*

***Las alergias alimentarias se deben a respuestas $T_H2$ a muchas proteínas alimentarias diferentes y causan reacciones inflamatorias agudas locales en el intestino y sistémicas al ingerir estas proteínas.*** Las alergias se deben a respuestas IgE dependientes de los $T_H2$ a antígenos ambientales (alérgenos), que son proteínas o sustancias químicas que modifican (haptenizan) proteínas propias. En el caso de la alergia a los alimentos, los antígenos ambientales se ingieren, y este es otro ejemplo de un fracaso de la tolerancia inmunitaria adaptativa a los antígenos alimentarios. Los anticuerpos contra el alérgeno se unen a receptores para el Fc situados en los mastocitos y la posterior exposición al alérgeno provocará un entrecruzamiento de los receptores para el Fc, una activación de los mastocitos y la liberación de aminas proinflamatorias potentes, mediadores lipídicos y citocinas. Hay muchos mastocitos en la lámina propia del intestino. Por tanto, una nueva ingestión de un alérgeno alimentario en una persona que ha montado antes una respuesta $T_H2$ e IgE al alérgeno desencadenará la activación del mastocito, con sus consecuencias patológicas. Las citocinas producidas por los linfocitos $T_H2$ también estimulan directamente el peristaltismo y pueden desencadenar los síntomas de la alergia a los alimentos, incluso sin la participación de la IgE. Estas reacciones pueden causar síntomas digestivos, como las náuseas, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal, pero el alérgeno puede absorberse en la sangre y acabar activando los mastocitos en muchos tejidos diferentes, lo que produce manifestaciones sistémicas. Expondremos con más detalle las reacciones alérgicas en el capítulo 20.

***Las respuestas inmunitarias prolongadas a los microbios digestivos pueden llevar a la aparición de tumores en el tubo digestivo.*** El ejemplo mejor estudiado es el de los linfomas MALT del estómago en las personas con una infección crónica por *Helicobacter pylori*. Estos linfomas son tumores que surgen a partir de linfocitos B foliculares transformados malignos en los folículos linfáticos de la lámina propia del estómago. Se cree que *H. pylori* provoca una reacción inflamatoria que promueve el desarrollo y crecimiento de los tumores inducido por acontecimientos oncógenos intrínsecos en el linfocito B. Es notable que, si el linfoma MALT gástrico se diagnostica antes de que se propague más allá de la pared gástrica, los pacientes pueden curarse mediante el tratamiento antibiótico de la infección por *H. pylori*.

## INMUNIDAD EN OTROS TEJIDOS MUCOSOS

Como la mucosa digestiva, las mucosas del sistema respiratorio, el sistema genitourinario y la conjuntiva deben mantener una barrera contra la invasión de microbios diversos en el ambiente y respuestas protectoras eficaces y equilibradas frente a los microbios invasores, mientras suprimen las respuestas frente a microorganismos comensales. Muchas de las características descritas de la inmunidad digestiva las comparte la inmunidad mucosa en estas diferentes localizaciones. Estas características compartidas son las barreras epiteliales relativamente impermeables y productoras de moco y las defensinas; los cúmulos localizados de tejidos linfáticos que hay justo por debajo del epitelio; la recogida constante de antígenos localizados fuera de las barreras por células inmunitarias situadas dentro de la barrera; la integración constante de señales proinflamatorias y reguladoras generadas por productos microbianos que se unen a los TLR del epitelio y de las células dendríticas; el fuerte apoyo en la inmunidad humoral mediada por la IgA secretora para evitar la invasión microbiana; y la presencia de poblaciones de células dendríticas efectoras y reguladoras que estimulan tipos particulares de respuestas de linfocitos T efectores y reguladores. Además de estas características comunes, cada tejido mucoso tiene características especiales que reflejan las diferentes funciones y anatomía de los órganos de los que forma parte y la diferente variedad de antígenos ambientales y microbios presentes en cada lugar. Expondremos ahora algunas de las principales características de la inmunidad mucosa en estos órganos, centrándonos, sobre todo, en el sistema respiratorio.

### Inmunidad en el sistema respiratorio

La mucosa del sistema respiratorio recubre las vías nasales, la nasofaringe, la tráquea y el árbol bronquial. Los alvéolos, las terminaciones saculares recubiertas de epitelio de las vías respiratorias bronquiales, también pueden considerarse parte de la mucosa respiratoria. La inhalación de aire expone la mucosa respiratoria a una amplia variedad de sustancias extrañas, como microorganismos infecciosos de transmisión aérea, pólenes de plantas, partículas de polvo y otros antígenos ambientales diversos. La flora microbiana de las vías respiratorias es mucho menos densa y menos diversa que la del intestino y las vías respiratorias profundas, y los alvéolos tienen menos microorganismos que las vías superiores. No obstante, han evolucionado mecanismos análogos en el sistema inmunitario de la mucosa respiratoria para conseguir un fino equilibrio entre la activación inmunitaria para proteger contra los microorganismos patógenos y la regulación inmunitaria para evitar respuestas innecesarias o excesivas que podrían alterar las funciones fisiológicas. La imposibilidad del sistema inmunitario de controlar las infecciones broncopulmonares

y las respuestas inmunitarias excesivas o inflamatorias a las infecciones son causas importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

#### *Inmunidad innata en el sistema respiratorio*

El epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado que recubre la mayor parte de la mucosa respiratoria, incluidas las vías nasales, la nasofaringe y el árbol bronquial, realizan funciones de barreras física y química similares a las del epitelio intestinal, en virtud de las uniones herméticas existentes entre las células y la secreción de moco, las defensinas y las catelicidinas. El moco en las vías respiratorias atrapa las sustancias extrañas, como los microbios, y los cilios mueven el moco y los microbios atrapados hacia arriba para sacarlos de los pulmones. La importancia del moco y los cilios en la protección inmunitaria innata del pulmón la ilustra la frecuencia muy aumentada de infecciones broncopulmonares graves en las personas con una reducción de la función ciliar, como los fumadores intensos, o una alteración en la producción de moco, como los pacientes con fibrosis quística.

Las respuestas innatas en los alvéolos ejercen funciones antimicrobianas, pero están muy bien controladas para evitar la inflamación, lo que alteraría el intercambio de gas. Los alvéolos son proclives a la diseminación de la infección a partir de una bronconeumonía, y los virus pueden infectar directamente a las células que recubren los alvéolos. Las proteínas surfactante A (SP-A) y D (SP-D), que se secretan en los espacios alveolares, son miembros de la familia de las colectinas (v. capítulo 4) y se unen a los PAMP glucídicos en la superficie de muchos microorganismos patógenos. Estos surfactantes participan en la neutralización de los virus y en la eliminación de los microbios de los espacios aéreos, pero también suprimen las respuestas inflamatorias y alérgicas en el pulmón. Por ejemplo, el SP-A inhibe las señales del TLR2 y del TLR4 y la expresión de citocinas inflamatorias en los macrófagos alveolares, y el SP-A también se une al TLR4 e inhibe la unión del lipopolisacárido. La SP-A y la SP-D reducen la actividad fagocítica de los macrófagos alveolares.

Los macrófagos alveolares constituyen la mayoría de las células libres que hay dentro de los espacios alveolares. Estas células tienen funciones diferentes a los macrófagos de la mayoría de los otros tejidos en que mantienen un fenotipo antiinflamatorio. Expresan la IL-10, el óxido nítrico y el TGF-β, y son poco fagocíticos comparados con los macrófagos que residen en otros tejidos, como el bazo y el hígado. Los macrófagos alveolares inhiben las respuestas de los linfocitos T, así como la función presentadora del antígeno de las células dendríticas $CD103^+$ de la vía respiratoria.

#### *Inmunidad adaptativa en el sistema respiratorio*

La inmunidad humoral protectora en las vías respiratorias está dominada por la IgA secretora, como en otros tejidos mucosos, aunque la cantidad de IgA secretada es mucho menor que en el tubo digestivo. La IgA secretora desempeña una función importante en la vía respiratoria superior. Las localizaciones anatómicas de la activación, diferenciación y cambio la clase IgA del linfocito B virgen pueden variar, pero suelen afectar a las amígdalas y las adenoides en la nasofaringe, y a los ganglios linfáticos mediastínicos y adyacentes a los bronquios en los pulmones. Hay un número relativamente reducido de folículos linfáticos agregados o aislados en la lámina propia en las vías respiratorias inferiores comparadas con el intestino, y probablemente un menor inicio de respuestas inmunitarias humorales en estas localizaciones. El alojamiento de las células plasmáticas secretoras de IgA en el tejido de la vía respiratoria próximo al epitelio de la mucosa respiratoria depende de la quimiocina CCL28 secretada por el epitelio respiratorio y su receptor CCR10 en las células plasmáticas. La IgA y la IgG son transportadas a la luz de la vía respiratoria gracias al mismo receptor poli-Ig y el mecanismo de FcRn de transporte transcelular que en el intestino. Las respuestas IgE a los antígenos en la vía respiratoria son frecuentes y participan en las enfermedades alérgicas del sistema respiratorio, incluidas la fiebre del heno y el asma. La IgE realiza sus funciones efectoras inflamatorias cuando se une a los mastocitos, que abundan en las vías respiratorias.

Las respuestas de los linfocitos T en el pulmón las inician las células dendríticas que recogen antígenos y los presentan a los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos peribronquiales y mediastínicos. Hay una red de células dendríticas en la mucosa de las vías respiratorias, y un subgrupo de estas células dendríticas bronquiales extienden las dendritas entre las células epiteliales bronquiales hasta la luz de la vía respiratoria. Estas células dendríticas recogen antígenos de la vía respiratoria, migran a los ganglios linfáticos de drenaje, presentan los antígenos procesados a los linfocitos T vírgenes y tienen tendencia a dirigir la diferenciación de estos linfocitos T al subgrupo $T_H2$. Los linfocitos $T_H2$ vuelven a la mucosa bronquial, donde son reactivados por alérgenos presentados por células dendríticas en la lámina propia. Esta vía se considera central para el desarrollo del asma alérgica (v. capítulo 20). Se encuentran otras células dendríticas en la lámina propia por debajo de las células epiteliales.



### Inmunidad en el sistema genitourinario

La defensa inmunitaria innata contra la invasión microbiana y la infección en la mucosa genitourinaria se apoya, sobre todo, en el recubrimiento epitelial, como en otras barreras mucosas. El epitelio escamoso estratificado recubre la mucosa vaginal y la región terminal de la uretra masculina, y una sola capa de epitelio cilíndrico secretor de moco recubre la vía genital femenina superior. El epitelio vaginal contiene células de Langerhans y varias células dendríticas, y se han descrito macrófagos por debajo del epitelio de la vagina, el endocérvix y la uretra. También residen linfocitos B y T en la mucosa genital. Las diferencias en el fenotipo de las células dendríticas y los macrófagos en la mucosa genital femenina respecto a los del tubo digestivo pueden ser la base de la mayor propensión de la primera de infectarse por el VIH. Existe una escasa especialización regional del sistema inmunitario adaptativo en la mucosa genitourinaria, que carece de un tejido linfático asociado a mucosa prominente. Al contrario que otras mucosas, en las que la IgA es el isotipo de anticuerpo dominante, la mayoría de los anticuerpos de las secreciones genitales son IgG, alrededor de la mitad de las cuales las producen células plasmáticas de la mucosa de la vía genital; el resto viene de la circulación.

## EL SISTEMA INMUNITARIO CUTÁNEO

La piel tiene dos capas principales, la epidermis externa, compuesta, sobre todo, de células epiteliales, y, separada por una fina membrana basal, la dermis subyacente, compuesta de tejido conjuntivo y anejos especializados, como los folículos y las glándulas sudoríparas. Dentro de las dos capas, diversos tipos celulares y sus productos, que conforman el sistema

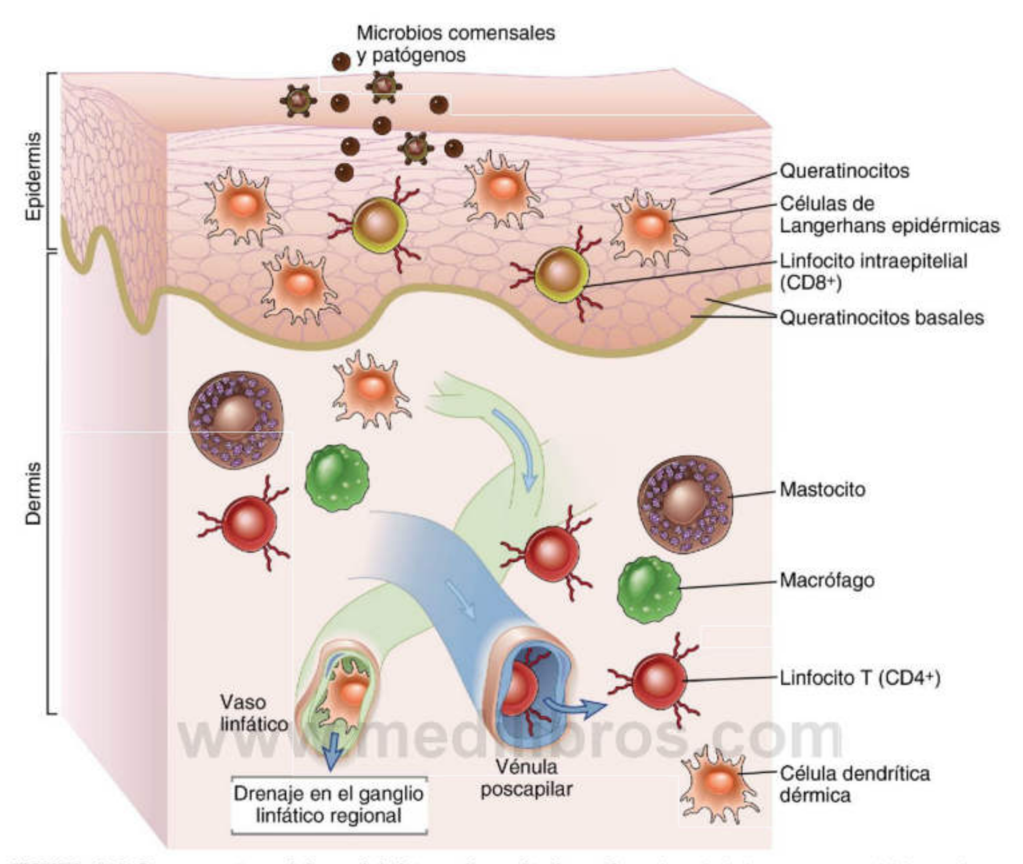




**FIGURA 14-9 Componentes celulares del sistema inmunitario cutáneo.** Los principales componentes del sistema inmunitario cutáneo mostrados en este diagrama esquemático son los queratinocitos, las células de Langerhans y los linfocitos intraepiteliales, todos localizados en la epidermis, y los linfocitos T, las células dendríticas y los macrófagos, localizados en la dermis.

inmunitario cutáneo (fig. 14-9), proporcionan una barrera física y una defensa inmunitaria activa contra los microbios. La piel de un adulto tiene un área de unos 2 m$^2$ y es la segunda barrera de mayor tamaño del cuerpo contra los microbios ambientales y otros materiales extraños. No obstante, dada su localización más externa, la piel está colonizada normalmente por muchos microbios y con frecuencia se rompe en traumatismos y quemaduras. Por tanto, la piel es una puerta de entrada frecuente de una amplia variedad de microbios y otras sustancias extrañas, y es el lugar de muchas respuestas inmunitarias.

## Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en la piel

***La epidermis constituye una barrera física a la invasión microbiana.*** La epidermis consiste en múltiples capas de epitelio escamoso estratificado, compuesta casi por completo de células epiteliales especializadas llamadas queratinocitos. La capa basal de queratinocitos, anclada en la membrana basal, está proliferando continuamente y su progenie de células en maduración se desplaza hacia arriba y se diferencia hasta formar varias capas diferentes. En la capa superior, llamada estrato córneo, las células sufren una muerte programada, con lo que forma una barrera impermeable rica en queratina y lípidos que es importante para la protección contra los microbios, así como contra factores físicos y químicos perjudiciales.

***Además de formar una barrera física, los queratinocitos responden activamente a los microorganismos patógenos y a las lesiones, produciendo péptidos antimicrobianos, que matan a los microbios, y varias citocinas, que promueven y regulan las respuestas inmunitarias.*** Los péptidos antimicrobianos que los queratinocitos producen son las defensinas, S100 y las catelicidinas (v. capítulo 4). Las citocinas producidas por los queratinocitos son el TNF, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) la IL-1, la IL-6, la IL-18 y la IL-38, que promueven la inflamación; el GM-CSF, que induce la diferenciación y la activación de las células dendríticas en la epidermis, que se expondrá más adelante; y la IL-10, que controla las respuestas inmunitarias. Los queratinocitos producen la quimiocina CCL27, que participa en el reclutamiento de los linfocitos que expresan el CCR10. La expresión inducida de defensinas, citocinas y quimiocinas por los queratinocitos depende de receptores inmunitarios innatos como los TLR y los NLR. Los queratinocitos expresan la mayoría de los TLR y el NLRP3, que es un componente del inflamasoma procesador de la IL-1 (v. capítulo 4). Los queratinocitos de la piel normal sintetizan de forma constitutiva pro–IL-1β y pro–IL-18. Estímulos como la

irradiación UV activan el inflamasoma para que procese estas procitocinas en sus formas activas, lo que explica la respuesta inflamatoria a una quemadura solar. Cuando las vías de transducción de la señal ligadas a las respuestas inflamatorias, como las vías de NF-κB y STAT3, se activan mediante mecanismos génicos solo en los queratinocitos, los ratones presentan enfermedades cutáneas inflamatorias, lo que demuestra el potencial de los queratinocitos de actuar como intérpretes centrales de las respuestas inmunitarias cutáneas.

***Normalmente hay varias poblaciones de células dendríticas en la piel que contribuyen a las respuestas inmunitarias innatas y al inicio de las respuestas de los linfocitos T a los antígenos microbianos y ambientales que entran en el cuerpo a través de la piel.*** En la epidermis, las células dendríticas más abundantes son las células de Langerhans, que expresan un receptor para la lectina del tipo C llamado langerina (CD207) y tienen numerosos gránulos de Birbeck en el citoplasma (v. fig. 6-4). Las dendritas de las células de Langerhans forman una red densa entre los queratinocitos de la epidermis. En la dermis hay relativamente pocas células dendríticas $CD103^+$ que expresen langerina, que son una línea distinta de las células de Langerhans, y células dendríticas que no expresan langerina, como las células dendríticas plasmocitoides. Cada una de estas poblaciones de células dendríticas expresa receptores innatos de reconocimiento del patrón para los PAMP expresados en los microbios y patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP) expresados en las células dañadas. Las células dendríticas responden a esos ligandos secretando citocinas inflamatorias.

Las células dendríticas cutáneas captan proteínas extrañas, las transportan hasta los ganglios linfáticos de drenaje y presentan los péptidos procesados de estas proteínas a los linfocitos T, o pasan los antígenos proteínicos a otras células dendríticas residentes en el ganglio linfático. Cuando las células de Langerhans se encuentran con patógenos, se activan por la unión de los receptores del tipo *toll* y otros sensores bacterianos (v. capítulo 6). Las células pierden su adhesividad a la epidermis, entran en los vasos linfáticos, comienzan a expresar el receptor para quimiocina CCR7 y migran a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos de drenaje en respuesta a las quimiocinas producidas en esa localización. Las células de Langerhans también maduran y se convierten en células presentadoras de antígenos eficientes. Lo que no está claro es la contribución relativa de diferentes subgrupos de células dendríticas cutáneas al inicio de las respuestas de los linfocitos T. Se han diseñado modelos murinos en los que pueden eliminarse selectivamente las células dendríticas que expresan langerina y, en las condiciones adecuadas, los ratones carecen de células de Langerhans, pero tienen células dendríticas dérmicas. Usando estos modelos, los investigadores han demostrado que algunas respuestas de linfocitos T a proteínas propias modificadas con sustancias químicas, un modelo de hipersensibilidad de contacto, se producen sin células de Langerhans. Además, las respuestas de los linfocitos T a ciertos virus, como el virus herpes, dependen de las células dendríticas $langerina^+$ $CD103^+$ dérmicas, pero no de las células de Langerhans. Las células de Langerhans parecen necesarias para las respuestas $T_H2$ que causan la dermatitis atópica (la hipersensibilidad de contacto y la dermatitis atópica se expondrán más adelante). La función de las diferentes poblaciones de células dendríticas cutáneas podría variar con la dosis y el tipo del antígeno, y probablemente diferirá entre ratones y seres humanos.

***La piel humana normal contiene muchos linfocitos T, el 95% de los cuales tienen un fenotipo memoria.*** La piel humana contiene alrededor de 1 millón de linfocitos T/cm², lo que supone alrededor de $2 \times 10^{10}$ linfocitos T en toda la piel. Alrededor del 98% de estos linfocitos T están en la dermis y el 2% son linfocitos intraepidérmicos. Los linfocitos T dérmicos ($CD4^+$ y $CD8^+$) predominan en una localización perivascular y perifolicular, y expresan habitualmente marcadores fenotípicos típicos de las células activadas o memoria. No está claro si estas células residen permanentemente dentro de la dermis o están simplemente en tránsito entre la sangre y los capilares linfáticos como parte de la recirculación de los linfocitos T memoria. Los linfocitos T $CD4^+$ de cada subgrupo importante, $T_H1$, $T_H2$, $T_H17$ y Treg, se encuentran en la piel. Los linfocitos $T_H1$ y los $T_H17$ son importantes para la defensa microbiana, contra microbios intracelulares y extracelulares, respectivamente, como en otros tejidos. Se sabe que las dos citocinas características de los $T_H17$, la IL-17 y la IL-22, inducen la expresión de defensinas y catelicidinas por los queratinocitos y la proliferación de células epidérmicas. Por el contrario, las citocinas $T_H2$ IL-4 e IL-13 suprimen la producción de defensinas y catelicidina, lo que puede dar lugar a infecciones en las enfermedades cutáneas dirigidas por linfocitos $T_H2$. Los linfocitos T γδ dérmicos pueden ser una fuente de IL-17 en algunas enfermedades cutáneas crónicas inflamatorias. Los linfocitos T intraepidérmicos, la mayoría de los cuales son linfocitos $CD8^+$, pueden expresar un grupo más restringido de receptores para el antígeno que los linfocitos T en la mayoría de los tejidos extracutáneos. En los ratones (y en algunas otras especies), muchos linfocitos intraepidérmicos son linfocitos T que expresan el receptor γδ del linfocito T para el antígeno.

***Los linfocitos T de la piel expresan moléculas de alojamiento que dirigen su salida de los microvasos dérmicos*** (fig. 14-10). La migración de los linfocitos T efectores o memoria a la piel depende de la expresión en el linfocito T del antígeno del linfocito cutáneo (CLA, del inglés *cutaneous lymphocyte antigen*), que es un glúcido ligador de la selectina E que muestran varias glucoproteínas de la membrana plasmática de la célula endotelial. Además, también es necesaria la expresión en el linfocito T del CCR4, del CCR8 y del CCR10, que se unen a las quimiocinas CCL17, CCL1 y CCL27, respectivamente, para el tráfico del linfocito T hacia la piel. El patrón de alojamiento cutáneo lo adquieren los linfocitos T durante su activación en los ganglios linfáticos que drenan la piel, por un proceso análogo a la adquisición de las características del alojamiento intestinal de los linfocitos T en los ganglios linfáticos mesentéricos, expuestos antes en el capítulo. Cuando los linfocitos T vírgenes reconocen a los antígenos presentados por las células dendríticas en los ganglios linfáticos que drenan la piel, reciben señales de las células dendríticas que no solo inducen la proliferación y diferenciación en células efectoras, sino también la expresión de las moléculas de alojamiento cutáneo CLA, CCR4, CCR8 y CCR10. La luz solar y la vitamina D parecen desempeñar una función importante en la migración del linfocito T a la piel, de forma análoga a la función de la vitamina A y su metabolito, el ácido retinoico, en la migración del linfocito al intestino. Los rayos UVB de la luz solar actúan sobre el 7-deshidrocolesterol sintetizado en la capa basal de la epidermis, convirtiéndolo en previtamina $D_3$. Las células dendríticas dérmicas expresan vitamina $D_3$-hidroxilasas, que convierten la previtamina $D_3$ en la forma activa, $1,25(OH)_2D_3$, que puede transportarse en una forma libre o dentro de células dendríticas que migran a los ganglios linfáticos que drenan la piel. Dentro del ganglio, la $1,25(OH)_2D_3$ entra en los linfocitos T vírgenes activados por las células dendríticas presentadoras

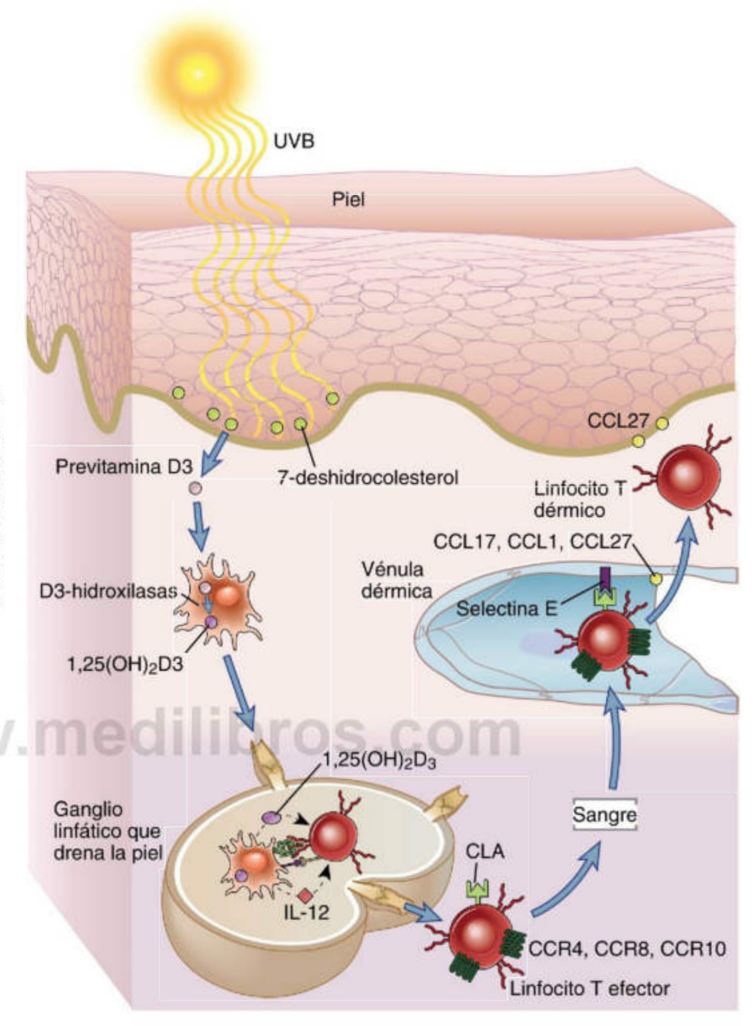



**FIGURA 14-10 Patrón de alojamiento de los linfocitos cutáneos.** El patrón cutáneo de alojamiento de los linfocitos efectores se adquiere en los ganglios linfáticos que drenan la piel, donde han sufrido una diferenciación a partir de precursores vírgenes. Los rayos ultravioletas de la luz del sol (UVB) estimulan la producción de vitamina D, lo que induce la expresión de CCR10. La IL-12 induce la expresión del ligando de la selectina E antígeno del linfocito cutáneo (CLA), y otras señales inducen la expresión del CCR4, el CCR8 y el CCR10. Estas moléculas de alojamiento dirigen la migración de los linfocitos T efectores en la piel.



del antígeno, transloca el núcleo e induce la transcripción del CCR10. La IL-12 producida por las células dendríticas participa en la inducción del CLA. El CCR4 y el CCR8 también aumentan y la integrina de la migración intestinal $\alpha_4\beta_7$ disminuye, por señales desconocidas, durante la activación del linfocito T en los ganglios linfáticos que drenan la piel. De este modo, los linfocitos T vírgenes activados en los ganglios linfáticos que drenan la piel se diferencian en linfocitos T efectores que se alojan preferentemente en la piel. La 1,25$(OH)_2D_3$ también puede actuar dentro de la dermis sobre los linfocitos T efectores y memoria aumentando el CCR10 y promoviendo la migración de los linfocitos T a la epidermis, porque los queratinocitos sintetizan CCl27, que es el ligando del CCR10.

## Enfermedades relacionadas con las respuestas inmunitarias en la piel

Hay muchas enfermedades inflamatorias diferentes causadas por unas respuestas inmunitarias cutáneas mal reguladas o mal dirigidas. Expondremos ahora dos ejemplos de estas enfermedades. Además de estas enfermedades inflamatorias, hay varios linfomas malignos que afectan, sobre todo, a la piel. La mayoría deriva de linfocitos T alojados en la piel.

***La psoriasis, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por placas rojas descamativas, se debe a una alteración en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas y mediadas por el linfocito T desencadenadas por varios estímulos ambientales.*** Hay indicios de que la psoriasis comienza cuando el traumatismo o la infección inducen la producción de la catelicidina LL-37 en los queratinocitos, que forma complejos con el ADN del anfitrión y después activa las células dendríticas plasmocitoides de la piel a través del TLR9. Las células dendríticas plasmocitoides activadas producen abundante IFN-α y la piel psoriásica muestra una firma fuerte del interferón del tipo I (es decir, la expresión de muchos genes inducibles por el interferón). Uno de los efectos del IFN-α es la activación de otras células dendríticas a las que se induce a migrar a los ganglios linfáticos, a activar a los linfocitos T

cooperadores con una especificidad antigénica desconocida y a inducir su diferenciación en células efectoras que se alojan en la piel. Estos linfocitos T circulan a la dermis y promueven una cascada inflamatoria y una proliferación persistente del queratinocito. Se ha implicado a los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ en esta fase de la enfermedad. Los ensayos clínicos con antagonistas de la IL-17 han mostrado una eficacia impresionante en la psoriasis, así como los inhibidores del TNF. Una cuestión central que no se ha contestado sobre esta enfermedad es la identidad de los antígenos reconocidos por los linfocitos T.

***La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por erupciones pruriginosas*** que es dirigida por respuestas $T_H2$ frente a antígenos ambientales en sujetos con una predisposición genética. Hay pruebas de que la dermatitis atópica se produce cuando hay defectos subyacentes en la función de barrera epitelial, lo que lleva a una mayor entrada de antígenos en la piel y a respuestas inmunitarias $T_H2$ acentuadas frente a antígenos por lo demás inocuos. Las mutaciones en una proteína estructural implicada en la diferenciación del queratinocito y en la función de barrera, llamada filagrina, se asocian a menudo a la dermatitis atópica. De manera secundaria, las respuestas $T_H2$ estimulan la producción por el linfocito B de IgE específica frente a antígenos ambientales, así como la activación mastocítica dependiente de la IgE en respuesta a esos antígenos (v. capítulo 20) contribuye a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

## TEJIDOS CON PRIVILEGIO INMUNITARIO



Las respuestas inmunitarias y la inflamación asociada en ciertas partes del cuerpo, como el encéfalo, el ojo, el testículo, la placenta y el feto, conllevan un riesgo alto de disfunción mortal del órgano o de fracaso reproductivo. Estos tejidos, que han evolucionado para protegerse, en un grado variable, de las respuestas inmunitarias, se llaman **tejidos con privilegio inmunitario.** Peter Medawar acuñó el término *privilegio inmunitario* en los años cuarenta del siglo xx para describir la falta de respuestas inmunitarias al tejido trasplantado en el encéfalo o en la cámara anterior del ojo de los animales de experimentación. Los antígenos extraños que provocarían una respuesta inmunitaria en la mayoría de los tejidos son, a menudo, tolerados en esos lugares con privilegio inmunitario. Los mecanismos que subyacen al privilegio inmunitario varían entre estos tejidos y no se conocen del todo. Algunos de ellos son similares a los mecanismos de regulación del intestino y la piel expuestos anteriormente y a los mecanismos de la autotolerancia expuestos en el capítulo 15. En los siguientes apartados expondremos algunas de las características exclusivas del privilegio inmunitario en diferentes tejidos.

### Privilegio inmunitario en el ojo, el encéfalo y el testículo

#### *El ojo*

La visión, que es esencial para la supervivencia de la mayoría de los mamíferos, puede afectarse fácilmente por una inflamación dentro del ojo. Los mecanismos desarrollados para minimizar la probabilidad de las respuestas inmunitarias y la inflamación en el ojo se han descrito con mayor detalle en la cámara anterior, un espacio lleno de líquido que hay entre la córnea transparente por delante, y el iris y el cristalino por detrás. La inflamación en esta cámara podría llevar a la opacificación de la córnea y cristalino transparentes, con una pérdida de la visión. Al menos algunas de las propiedades del privilegio inmunitario estudiadas en la cámara anterior también se aplican a otras zonas del ojo, como la cavidad vítrea y el espacio subretiniano. Las características anatómicas de la cámara anterior que contribuyen al privilegio inmunitario son las uniones herméticas y la resistencia a las fugas de los vasos sanguíneos en los tejidos adyacentes a la cámara anterior (la también conocida como barrera hematoocular), la naturaleza avascular de la córnea y la falta de linfáticos que drenen la cámara anterior, lo que limita el acceso del sistema inmunitario adaptativo a los antígenos que hay en el ojo. Hay varios factores solubles con propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias en el humor acuoso que llena la cámara anterior, como los neuropéptidos (hormona estimuladora del melanocito α, el péptido vasointestinal, la somatostatina), el TGF-β y la indolamina 2,3-dioxigenasa. Las células que recubren la cámara anterior, como el epitelio del iris y el endotelio, expresan de forma constitutiva el ligando de Fas y el PD-L1, que pueden inducir la muerte o inactivación de los linfocitos T, respectivamente.

***La desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior es un fenómeno en el que la introducción de antígenos proteínicos extraños en la región anterior del ojo induce activamente la tolerancia sistémica a ese antígeno.*** Este fenómeno reduce probablemente la posibilidad de que se monten respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos extraños que puedan localizarse en el ojo. La tolerancia es detectable en forma de una respuesta inflamatoria de linfocitos T o de anticuerpos disminuida al mismo antígeno cuando se introduzca en otros lugares fuera del ojo comparada con la respuesta que se daría en sujetos que no hubieran recibido el antígeno por vía intraocular. La desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior puede estar mediada por Treg. Estudios realizados en ratones muestran que el antígeno introducido en la cámara anterior es transportado por los macrófagos o las células dendríticas, a través de la sangre, hasta el bazo y presentado por linfocitos B esplénicos a linfocitos T vírgenes, lo que induce la generación de linfocitos T reguladores específicos frente al antígeno.

Al contrario que la tolerancia inducida a antígenos extraños introducidos en la cámara anterior, los antígenos propios en el ojo están aislados del sistema inmunitario y no se induce la tolerancia sistémica a estos antígenos. Esta falta de tolerancia se convierte en un problema solo cuando un traumatismo ocular expone los antígenos oculares al sistema inmunitario. Un ejemplo llamativo de esto es la oftalmía simpática, en la que el traumatismo de un ojo produce una liberación de antígenos oculares que lleva a una enfermedad autoinmune en el ojo dañado y en el no dañado. Aunque los antígenos propios del ojo normal son inaccesibles al sistema inmunitario extraocular para que puedan inducir tolerancia, las células inmunitarias efectoras activadas y los anticuerpos que se generan en la periferia cuando se daña un ojo tienen acceso al ojo normal y lo dañan.

#### *El encéfalo*

La inflamación en el encéfalo puede provocar un trastorno funcional y la muerte en las neuronas, con consecuencias desastrosas. Las características anatómicas del encéfalo que reducen la inmunidad adaptativa a los antígenos son la falta de un drenaje linfático tradicional y la escasez de células dendríticas. La llegada de células inmunitarias y mediadores inflamatorios al encéfalo se ve reducida por la naturaleza de las uniones herméticas que hay entre las células endoteliales

microvasculares (la también conocida como barrera hematoencefálica). Algunos de los mecanismos operativos en el ojo también pueden aplicarse al encéfalo, como la acción de los neuropéptidos. El encéfalo es rico en macrófagos residentes, llamados microglía, que se activan en respuesta a la lesión tisular o a las infecciones del encéfalo. El umbral para su activación, sin embargo, puede ser más alto que el de los macrófagos de otros tejidos. Un posible mecanismo para el mantenimiento de este umbral alto es el de las señales inhibidoras producidas por el receptor CD200, que se expresa en la microglía. CD200 actúa como su propio ligando y se expresa mucho en el encéfalo en las neuronas y otros tipos celulares.

Al contrario que las suposiciones frecuentes basadas en experimentos clásicos, hay pruebas de que en el sistema nervioso central existe la vigilancia inmunitaria contra los microbios. Por ejemplo, la frecuencia de algunas infecciones oportunistas dentro del encéfalo aumenta significativamente en los pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes tratados con ciertos anticuerpos monoclonales que bloquean la adhesión del linfocito y el monocito a las células endoteliales tienen un riesgo significativamente aumentado, aunque aún pequeño, de activación del virus JC latente, lo que lleva a una enfermedad siempre mortal del sistema nervioso central llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva. Esta observación indica que es necesario el tráfico del linfocito T o del monocito hasta el encéfalo para mantener controlado al virus latente, y señala que el encéfalo no es un lugar con un privilegio inmunitario estricto.

#### *El testículo*



El privilegio inmunitario en el testículo sirve para limitar una inflamación que puede alterar la fertilidad masculina. Muchos antígenos propios del testículo del adulto se expresan por primera vez en la pubertad, mucho después del desarrollo de un sistema inmunitario competente, que puede incluir linfocitos T y B precursores específicos frente a antígenos del testículo. Por tanto, el privilegio inmunitario en el testículo también puede servir para evitar la autoinmunidad. El testículo, como el ojo y el encéfalo, tiene una barrera hematotisular que limita la llegada de células y moléculas a las zonas donde tiene lugar la espermatogenia. Esta barrera no la forman las células endoteliales sino las células de Sertoli que recubren la capa externa de los túbulos seminíferos donde tiene lugar la espermatogenia. El ambiente hormonal del testículo, que es rico en andrógenos, tiene una influencia antiinflamatoria sobre los macrófagos. Las células de Leydig, las células de Sertoli y las células peritubulares producen TGF-β, que probablemente contribuye a la supresión inmunitaria local.

### Privilegio inmunitario del feto de los mamíferos

***El feto de los mamíferos expresa genes heredados del padre que son alógenos respecto a los de la madre, pero la madre no rechaza normalmente a los fetos.*** En esencia, el feto es un aloinjerto natural, pero que está protegido del rechazo. (El rechazo de aloinjertos se expone en el capítulo 17.) Está claro que la madre se expone a los antígenos fetales durante el embarazo, porque es fácil detectar anticuerpos maternos contra las moléculas paternas del MHC. Es obvio que se ha producido una presión selectiva muy fuerte que ha llevado a la evolución de mecanismos que protegen al feto del sistema inmunitario materno, aunque estos mecanismos se conozcan poco. Probablemente contribuyan varias características moleculares y de barrera especiales de la placenta y la inmunosupresión local.

***Varias observaciones experimentales indican que la localización anatómica del feto es un factor fundamental para la falta de rechazo.*** Por ejemplo, los animales en período de gestación son capaces de reconocer y rechazar aloinjertos singénicos del feto colocados fuera del útero sin que se vea afectada la supervivencia fetal. Los blastocitos fetales completamente alógenos que carecen de genes maternos pueden desarrollarse satisfactoriamente en una madre gestante o seudogestante. De este modo, no son necesarios genes maternos ni paternos específicos para la supervivencia del feto. La hiperinmunización de la madre con células que portan antígenos paternos no afecta al crecimiento placentario ni al fetal.

La falta de rechazo del feto ha centrado la atención en la región de contacto físico entre la madre y el feto. Los tejidos fetales de la placenta que contactan de forma más íntima con la madre se componen del trofoblasto vascular, que se expone a la sangre materna con el objetivo de mediar el intercambio de nutrientes, y el trofoblasto del lugar de implantación, que infiltra de forma difusa el recubrimiento uterino (decidua) con el objetivo de anclar la placenta a la madre.

Una simple explicación de la supervivencia fetal es que las células trofoblásticas no expresan moléculas paternas del MHC. No se han detectado moléculas de la clase II en el trofoblasto. En los ratones, las células del trofoblasto de implantación, pero no del trofoblasto vascular, expresan moléculas paternas de la clase I del MHC. En los seres humanos, la situación puede ser más compleja, en el sentido de que las células del trofoblasto expresan solo una molécula no polimórfica de la clase IB llamada HLA-G. Esta molécula puede participar en la protección de las células trofoblásticas frente a la lisis mediada por los linfocitos NK maternos. Un subgrupo especializado de linfocitos NK llamados linfocitos NK uterinos son el principal tipo de linfocito presente en los lugares de implantación, y la producción de IFN-γ por estas células es esencial para el desarrollo de la decidua. La forma en que los linfocitos NK uterinos se estimulan y su papel en las respuestas maternas a los aloantígenos fetales son desconocidos. Aunque las células trofoblásticas expresan las moléculas clásicas del MHC, pueden carecer de las moléculas coestimuladoras y no actuar como célula presentadora de antígenos.

***La decidua uterina puede ser un lugar donde las respuestas inmunitarias estén inhibidas.*** En apoyo de esta idea está la observación de que la decidua del ratón es muy proclive a la infección por *Listeria monocytogenes* y no puede apoyar una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado. La base del privilegio inmunitario no está claramente en una barrera anatómica simple, porque la sangre materna está en contacto extenso con el trofoblasto. En cambio, es probable que la barrera se cree por una inhibición funcional, atribuible a múltiples mecanismos.

***La tolerancia materna del feto puede estar mediada por Treg.*** Las pruebas experimentales indican que los linfocitos T reguladores impiden las reacciones inmunitarias frente a los antígenos de origen paterno que no se expresan en la madre. Los antígenos fetales inducen Treg $FoxP3^+$ de vida larga en los ratones y la pérdida de estas células da lugar a la pérdida del feto. Durante el embarazo, los Treg sistémicos y deciduales se incrementan en las madres y se encuentran abundantes Treg en el feto. De hecho, los mamíferos euterios (los mamíferos con placenta) han desarrollado un cambio mediado por un transposón en la secuencia reguladora del gen *FoxP3* que

permite a estos mamíferos generar Treg periféricos. Esta región reguladora de *FoxP3* no se encuentra en los primeros vertebrados ni incluso en los mamíferos metaméricos, como los canguros y los ualabíes, que portan a sus crías. La contribución de los Treg al embarazo humano está en investigación activa, como es la posibilidad de que los defectos de los Treg sean la base de los abortos espontáneos recurrentes.

***Las respuestas inmunitarias al feto pueden estar reguladas por las concentraciones locales de triptófano y sus metabolitos en la decidua.*** La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) cataboliza el triptófano, y el fármaco inhibidor de la IDO 1-metil-triptófano induce abortos en ratones por un mecanismo dependiente del linfocito T. Estas observaciones llevaron a la hipótesis de que las respuestas de los linfocitos T al feto están normalmente bloqueadas, porque las concentraciones deciduales de triptófano se mantienen bajas o porque las concentraciones de los metabolitos tóxicos producidos por la IDO son altas.

Otros diversos mecanismos también pueden amortiguar la respuesta inmunitaria materna al feto, como la expresión del FasL por las células trofoblásticas fetales que promueven la apoptosis de los linfocitos maternos activados que expresan el Fas, la generación de células dendríticas tolerógenas en respuesta a la galectina 1 expresada en la decidua y la alteración de la migración de las células dendríticas del útero a los ganglios linfáticos.

El trofoblasto y la decidua también pueden ser resistentes a la lesión producida por el complemento. En los ratones, estos tejidos expresan un inhibidor del C3 y del C4 llamado Crry. Los embriones que carecen de Crry mueren antes del nacimiento y muestran signos de activación del complemento en las células trofoblásticas. De este modo, este inhibidor puede bloquear la lesión mediada por los aloanticuerpos y el complemento maternos. Sin embargo, no se han encontrado Crry ni moléculas equivalentes en los seres humanos.

## RESUMEN

- Los sistemas inmunitarios regionales, incluidos los del tubo digestivo y la piel, son grupos especializados de células inmunitarias innatas y adaptativas en localizaciones anatómicas particulares que desempeñan funciones protectoras y reguladoras exclusivas de estos lugares.
- El sistema inmunitario digestivo debe enfrentarse a la presencia de billones de bacterias comensales en la luz del intestino, evitando su invasión y tolerando su presencia en la luz, mientras, además, identifica y responde a un número muy bajo de microorganismos patógenos.
- La inmunidad innata en el aparato digestivo está mediada por el recubrimiento epitelial mucoso, que impide la invasión microbiana gracias a uniones intercelulares herméticas, la secreción de moco y la producción de moléculas antimicrobianas, como las defensinas. Las células inmunitarias innatas efectoras de la lámina propia son los macrófagos, las células dendríticas y los mastocitos. Los linfocitos intraepiteliales, como los linfocitos T γδ, proporcionan una defensa contra microbios frecuentes en la barrera epitelial intestinal.
- El sistema inmunitario adaptativo en el intestino son los cúmulos de tejido linfático subepitelial llamados tejido linfático asociado al intestino (GALT), como las amígdalas orofaríngeas, las placas de Peyer en el íleon y cúmulos similares en el colon. Las células M del recubrimiento epitelial captan antígenos de la luz y los transportan a las células presentadoras de antígenos en el GALT. Las células dendríticas de la lámina propia extienden sus procesos a través de las células epiteliales que recubren el intestino para captar antígenos de la luz. Hay también linfocitos efectores difusos en la lámina propia del intestino y en los ganglios linfáticos mesentéricos.
- Los linfocitos B y T efectores que se diferencian a partir de linfocitos T vírgenes en el GALT o los ganglios linfáticos mesentéricos entran en la circulación y migran selectivamente de nuevo a la lámina propia intestinal.
- La inmunidad humoral en el tubo digestivo está dominada por la secreción de IgA en la luz, donde los anticuerpos neutralizan posibles microorganismos patógenos invasores. Los linfocitos B del GALT y los ganglios linfáticos mesentéricos se diferencian en células plasmáticas secretoras de IgA a través de mecanismos dependientes e independientes de T, y las células plasmáticas migran a la lámina propia por debajo de la barrera epitelial y secretan IgA. La IgA dimerizada se transporta a través del epitelio gracias a un receptor poli-Ig y se libera en la luz. La IgA también se secreta en la leche materna y media la inmunidad pasiva en el intestino de los lactantes.
- Los linfocitos $T_H17$ en el intestino secretan IL-17 e IL-22, que potencian la función de barrera del epitelio. Los linfocitos $T_H2$ son importantes en la defensa contra los parásitos intestinales. Los cambios en la flora bacteriana influyen en el equilibrio entre diferentes respuestas de subgrupos de linfocitos T cooperadores, tanto en el intestino como sistémicas.
- Las respuestas inmunitarias a los microorganismos comensales y a los antígenos alimentarios en la luz del intestino las minimizan la expresión selectiva de receptores de reconocimiento del patrón en el citoplasma y las superficies basolaterales de las células epiteliales, y la producción de linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias adaptativas. El TGFβ, la IL-10 y la IL-2 son esenciales para mantener la homeostasis inmunitaria en la pared intestinal. La tolerancia sistémica a algunos antígenos puede inducirse administrando antígenos en la dieta a los ratones, un fenómeno llamado tolerancia oral.
- Varias enfermedades intestinales están relacionadas con respuestas inmunitarias anómalas, como las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en las que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a la flora intestinal normal no se regulan de la forma adecuada, y la enfermedad celíaca, en donde se producen respuestas humorales y celulares al gluten del trigo.
- La inmunidad mucosa en el sistema respiratorio defiende contra los microorganismos patógenos de transmisión aérea y es la causa de las enfermedades alérgicas de la vía respiratoria, como el asma. La inmunidad innata en el árbol bronquial depende del recubrimiento epitelial ciliado, que produce moco y lo expulsa de los pulmones con los microbios atrapados. Las defensinas y las proteínas surfactantes y los macrófagos alveolares

ejercen funciones antimicrobianas y antiinflamatorias. Los Treg y las citocinas inmunodepresoras son importantes para la prevención de respuestas lesivas a microorganismos no patógenos o a otros antígenos inhalados.

* El sistema inmunitario cutáneo defiende contra la invasión microbiana a través de la piel y suprime las respuestas contra numerosos microorganismos comensales. La capa epitelial escamosa queratinizada dispuesta en múltiples capas, llamada epidermis, realiza funciones de defensa inmunitaria innata, lo que proporciona una barrera física a la invasión microbiana. Los queratinocitos secretan defensinas y citocinas inflamatorias en respuesta a los productos microbianos. La dermis contiene una población mixta de mastocitos, macrófagos y células dendríticas que responden a los microbios y la lesión, y que median las respuestas inflamatorias.
* Las células dendríticas cutáneas median las respuestas inmunitarias innatas y transportan antígenos microbianos y ambientales que entran a través de la piel hasta los ganglios linfáticos de drenaje, donde inician respuestas de linfocitos T. Los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos que drenan la piel expresan receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión que favorecen el realojamiento en la piel.
* Los linfocitos T efectores $CD4^+$ o $CD8^+$ o memoria están presentes en la dermis. Los linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ son importantes en la defensa contra diferentes tipos de microorganismos patógenos que invaden la piel, y pueden contribuir a dermatosis inflamatorias como la psoriasis (linfocitos $T_H1$ y $T_H17$) y dermatitis atópica (linfocitos $T_H2$).
* Los lugares con privilegio inmunitario, que son tejidos donde no es fácil iniciar respuestas inmunitarias, son el encéfalo, la cámara anterior del ojo y el testículo. Los mecanismos de privilegio inmunitario son las uniones herméticas entre las células endoteliales en los vasos sanguíneos, la producción local de citocinas inmunodepresoras y la expresión de moléculas de superficie celular que inactivan o matan a los linfocitos.
* La tolerancia inmunitaria materna al feto mamífero en desarrollo, que expresa antígenos paternos alógenos, depende de mecanismos que actúan de forma local en la interfase entre el feto y la placenta materna. Entre los posibles mecanismos están la falta de expresión del MHC en los trofoblastos fetales, las acciones de los Treg y el agotamiento local de triptófano mediado por la indolamina 2,3-dioxigenasa, que es necesaria para el crecimiento del linfocito.



## LECTURAS RECOMENDADAS

### Generalidades de la inmunidad mucosa

Brandtzaeg P: Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions, *Scandinavian Journal of Immunology* 70:505-515, 2009.

Doss M, White MR, Tecle T, Hartshorn KL: Human defensins and LL-37 in mucosal immunity, *Journal of Leukocyte Biology* 87:79-92, 2010.

Dubin PJ, Kolls JK: Th17 cytokines and mucosal immunity, *Immunological Reviews* 226:160-171, 2008.

Sheridan BS, Lefrancois L: Regional and mucosal memory T cells, *Nature immunology* 12:485-491, 2011.

### Sistema inmunitario digestivo

Abreu MT: Toll-like receptor signaling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function, *Nature Reviews Immunology* 10:131-144, 2010.

Barnes MJ, Powrie F: Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis, *Immunity* 31:401-411, 2009.

Brestoff JR, Artis D: Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system, *Nature Immunology* 14:676-684, 2013.

Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB: The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine, *Nature Immunology* 14:660-667, 2013.

Dommett R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M: Innate immune defense in the human gastrointestinal tract, *Molecular Immunology* 42:903-912, 2005.

Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV: Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface, *Immunity* 31:368-376, 2009.

Eberl G, Lochner M: The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota, *Mucosal Immunology* 2:478-485, 2009.

Hooper LV, Macpherson AJ: Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota, *Nature Reviews Immunology* 10:159-169, 2010.

Johansson-Lindbom B, Agace WW: Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa, *Immunological Reviews* 215:226-242, 2007.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system, *Nature* 489:231-241, 2012.

Maynard CL, Weaver CT: Intestinal effector T cells in health and disease, *Immunity* 31:389-400, 2009.

Rescigno M, Di Sabatino A: Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease, *The Journal of Clinical Investigation* 119:2441-2450, 2009.

Varol C, Zigmond E, Jung S: Securing the immune tightrope: mononuclear phagocytes in the intestinal lamina propria, *Nature Reviews Immunology* 10:415-426, 2010.

### Producción de anticuerpos en el sistema inmunitario digestivo

Cerutti A, Rescigno M: The biology of intestinal immunoglobulin A responses, *Immunity* 28:740-750, 2008.

Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K: Adaptive immune regulation in the gut: T cell–dependent and T cell–independent IgA synthesis, *Annual Review of Immunology* 28:243-273, 2010.

Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P: The immune geography of IgA induction and function, *Mucosal Immunology* 1:11-22, 2008.

Mora JR, von Andrian UH: Differentiation and homing of IgA-secreting cells, *Mucosal Immunology*, 196-109, 2008.

### Sistema inmunitario de la mucosa respiratoria

Chen K, Kolls JK: T cell-mediated host immune defenses in the lung, *Annual Review of Immunology* 31:605-633, 2013.

Holt PG, Strickland DH, Wikstrom ME, Jahnsen FL: Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract, *Nature Reviews Immunology* 81:42-152, 2008.

Lambrecht BN, Hammad H: Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma: from protection to immunopathology, *Annual Reviews of Immunology* 30:243-270, 2012.

Wissinger E, Goulding J, Hussell T: Immune homeostasis in the respiratory tract and its impact on heterologous infection, *Seminars in Immunology* 21:147-155, 2009.

### Sistema inmunitario cutáneo

Clark RA: Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity, *Journal of Investigative Dermatology* 130:362-370, 2010.

DiMeglio P, Perera GK, Nestle FO: The multitasking organ: recent insights into skin immune function, *Immunity* 35:857-870, 2011.

Heath WR, Carbone FR: The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells, *Nature Immunology* 14:978-985, 2013.

Jabri B, Sollid LM: Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease, *Nature Reviews Immunology* 9:858-870, 2009.
Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease, *Annual Review of Immunology* 28:573-621, 2010.
Kaplan DH, Igyártó BZ, Gaspari AA: Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis, *Nature Reviews Immunology* 12:570-580, 2012.
Khor B, Gardet A, Xavier RJ: Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Natur* 474:307-317, 2011.
Metz M, Maurer M: Innate immunity and allergy in the skin, *Current Opinion in Immunology* 21:687-693, 2009.
Nestle FO, Di Meglio P, QinJ.F Z., Nickoloff BJ: Skin immune sentinels in health and disease, *Nature Reviews Immunology* 9:679-691, 2009.
Romani N, Clausen BE, Stoitzner P: Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin, *Immunological Reviews* 234:120-141, 2010.
Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, Kolls JK: The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin, *Annual Review of Pathology* 24:477-512, 2013.

## Otros sistemas inmunitarios especializados

Erlebacher A: Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus, *Nature Reviews Immunology* 13:23-33, 2013.
Streilein JW: Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation, *Journal of Leukocyte Biology* 74:179-185, 2003.
von Rango U: Fetal tolerance in human pregnancy—a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion, *Immunology Letters* 115:21-32, 2008.

CAPÍTULO

15

# Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad



La tolerancia inmunitaria se define como una falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición anterior a ese antígeno. El término procede de la observación experimental de que los animales que se han encontrado con un antígeno en condiciones particulares no responden, o toleran, exposiciones posteriores al mismo antígeno. Cuando los linfocitos específicos se encuentran con sus antígenos pueden activarse, lo que conduce a las respuestas inmunitarias, o pueden inactivarse o eliminarse, lo que lleva a la tolerancia. Diferentes formas del mismo antígeno pueden inducir una respuesta o tolerancia inmunitaria. Los antígenos que inducen tolerancia se llaman tolerógenos o antígenos tolerogénicos, para distinguirlos de los inmunógenos, que generan inmunidad. Un solo antígeno puede ser un inmunógeno o un tolerógeno, dependiendo de las condiciones en las que se muestre a los linfocitos específicos (p. ej., en presencia o no, respectivamente, de inflamación y de respuestas inmunitarias innatas). La tolerancia a los antígenos propios, también llamada **tolerancia frente a lo propio,** es una propiedad fundamental del sistema inmunitario normal, y no tolerar lo propio da lugar a reacciones inmunitarias contra antígenos propios (autógenos). Tales reacciones se llaman **autoinmunidad,** y las enfermedades que causan se llaman **enfermedades autoinmunes.** La importancia de la autotolerancia para la salud de los sujetos se supo desde los primeros días de la inmunología. En el capítulo 1 introdujimos la idea de la discriminación entre lo propio y lo ajeno, que es la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y responder a antígenos extraños pero no a antígenos propios. Macfarlane Burnet añadió a su hipótesis de la selección clonal el corolario de que los linfocitos específicos frente a los antígenos propios son eliminados para evitar reacciones inmunitarias frente a los tejidos propios. Aclarar los mecanismos de la tolerancia frente a lo propio es clave para entender la patogenia de la autoinmunidad.



En este capítulo expondremos la tolerancia inmunitaria, sobre todo en el contexto de la tolerancia frente a lo propio, y cómo la tolerancia frente a lo propio puede fallar, lo que da lugar a la autoinmunidad. Consideraremos la tolerancia frente a antígenos extraños y el potencial de inducción de tolerancia como estrategia terapéutica para las enfermedades alérgicas y autoinmunes y para evitar el rechazo de trasplantes de células y órganos.

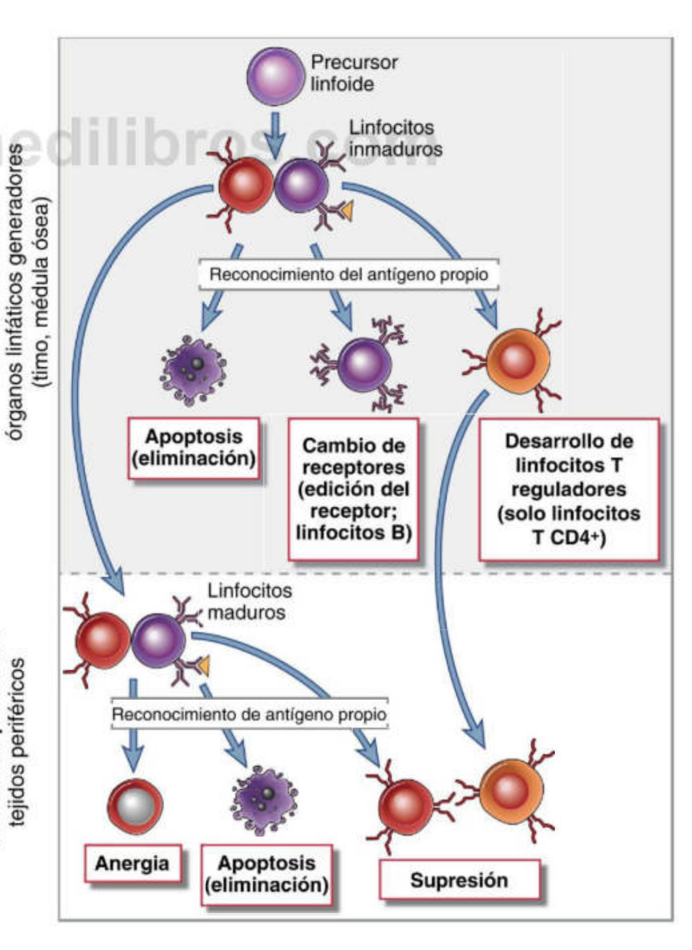
## GENERALIDADES DE LA TOLERANCIA INMUNITARIA

La tolerancia tiene varias características en las poblaciones de linfocitos T y B. Es importante conocer los principios generales antes de exponer los mecanismos específicos de la tolerancia en estos linfocitos.

- ***Los sujetos normales toleran sus propios antígenos porque los linfocitos que reconocen los antígenos propios mueren o son inactivados o porque la especificidad de estos linfocitos cambia.*** Todos los sujetos heredan prácticamente los mismos segmentos génicos del receptor para el antígeno y se recombinan y expresan en los linfocitos a medida que la célula surge de las células precursoras. Las especificidades de los receptores codificados por los genes recombinados son aleatorias y no están influidas por lo que es propio o extraño en ningún sujeto (v. capítulo 8). No es sorprendente que durante este proceso de generación de un repertorio grande y diverso, algunos linfocitos T y B en desarrollo de cualquier individuo puedan expresar receptores capaces de reconocer moléculas normales en ese individuo (es decir, antígenos propios). Por tanto, existe un riesgo de que los linfocitos reaccionen contra las células y tejidos de ese individuo y provoquen una enfermedad. Los mecanismos de tolerancia inmunitaria pretenden impedir tales reacciones.

- ***La tolerancia se debe al reconocimiento de antígenos por linfocitos específicos.*** En otras palabras, la tolerancia, por definición, es específica del antígeno. Esto contrasta con la inmunosupresión terapéutica, que afecta a los linfocitos T de muchas especificidades. Los avances clave que permitieron a los inmunólogos estudiar la tolerancia fueron la inducción de este fenómeno en los animales mediante la exposición a antígenos definidos bajo varias condiciones y el análisis de las funciones de los linfocitos que se encuentran con los antígenos. Peter Medawar et al. en los años cincuenta del siglo xx mostraron que los ratones recién nacidos de una cepa expuestos a células de otras cepas no reaccionan a los injertos cutáneos posteriores procedentes de la cepa donante. Estudios posteriores demostraron que la tolerancia podía inducirse no solo frente a células extrañas sino también a proteínas y otros antígenos.
- ***La tolerancia frente a lo propio puede inducirse en linfocitos autorreactivos inmaduros en los órganos linfáticos generadores (tolerancia central) o en linfocitos maduros en zonas periféricas (tolerancia periférica)*** (fig. 15-1). La tolerancia central asegura que el repertorio de linfocitos B maduros sea incapaz de responder a antígenos propios expresados en los órganos linfáticos generadores (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B, también llamados órganos linfáticos centrales). No obstante, la tolerancia central no es perfecta, y algunos linfocitos autorreactivos completas su maduración. Por tanto, son necesarios los mecanismos de la tolerancia periférica para impedir la activación de estos linfocitos potencialmente lesivos.
- ***La tolerancia central se produce durante una fase de la maduración de los linfocitos en la que el encuentro con el antígeno puede llevar a la muerte celular o a la sustitución del receptor para el antígeno autorreactivo por uno que no sea autorreactivo.*** Los órganos linfáticos generadores contienen, sobre todo, antígenos propios y no antígenos extraños, porque los antígenos extraños (p. ej., microbianos) que entran desde el ambiente externo suelen capturarlos los órganos linfáticos periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos mucosos, y no se concentran en el timo ni la médula ósea. Los antígenos que se presentan normalmente en el timo y en la médula ósea abarcan antígenos propios ubicuos o muy diseminados, incluidos los que transporta la sangre. Además, muchos antígenos específicos de tejidos periféricos se expresan en células en el timo mediante mecanismos que se describen más adelante. Por tanto, en los órganos linfáticos generadores, los linfocitos inmaduros que reconocen específicamente antígenos





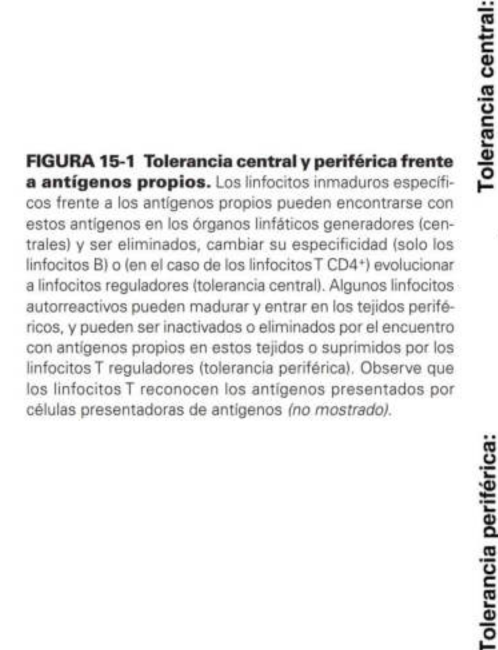



**FIGURA 15-1 Tolerancia central y periférica frente a antígenos propios.** Los linfocitos inmaduros específicos frente a los antígenos propios pueden encontrarse con estos antígenos en los órganos linfáticos generadores (centrales) y ser eliminados, cambiar su especificidad (solo los linfocitos B) o (en el caso de los linfocitos T CD4+) evolucionar a linfocitos reguladores (tolerancia central). Algunos linfocitos autorreactivos pueden madurar y entrar en los tejidos periféricos, y pueden ser inactivados o eliminados por el encuentro con antígenos propios en estos tejidos o suprimidos por los linfocitos T reguladores (tolerancia periférica). Observe que los linfocitos T reconocen los antígenos presentados por células presentadoras de antígenos *(no mostrado).*

suelen ser células específicas frente a antígenos propios y no extraños. Los destinos de los linfocitos inmaduros que reconocen antígenos propios con elevada afinidad se describirán más tarde (v. fig. 15-1).

- ***La tolerancia periférica se induce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos propios y mueren por apoptosis, o se hacen incapaces de activarse tras exponerse a ese antígeno.*** La tolerancia periférica es importante para mantener la falta de respuesta a los antígenos propios que se expresan en los tejidos periféricos y no en los órganos linfáticos generadores, y para la tolerancia a los antígenos propios que se expresan solo en la vida adulta, después de que se hayan generado los linfocitos maduros específicos para esos antígenos. Como ya se ha mencionado, los mecanismos periféricos también pueden servir de apoyo a los mecanismos centrales, que no eliminan todos los linfocitos autorreactivos.
- ***La tolerancia periférica también la mantienen linfocitos T reguladores (Treg) que suprimen activamente a los linfocitos específicos frente a antígenos propios.*** La supresión por los Treg se produce en los órganos linfáticos secundarios y en los tejidos extralinfáticos.
- ***Algunos antígenos propios son secuestrados por el sistema inmunitario y otros pueden ser ignorados.*** Los antígenos pueden estar separados del sistema inmunitario por barreras anatómicas, como en los testículos y en los ojos, y así no pueden unirse a los receptores para el antígeno (v. capítulo 14). En modelos experimentales, algunos antígenos propios están disponibles para ser reconocidos por los linfocitos, pero, por razones desconocidas, no desencadenan ninguna respuesta y son ignorados. No se ha establecido la importancia de este fenómeno de ignorancia en el mantenimiento de la autotolerancia.
- ***Los antígenos extraños sin señales coestimuladoras pueden inhibir las respuestas inmunitarias al inducir tolerancia en linfocitos específicos.*** Muchos de los mecanismos de tolerancia a los antígenos extraños son similares a los de la tolerancia frente a lo propio en los linfocitos maduros (tolerancia periférica). Algunos microbios y tumores también pueden evadirse del ataque inmunitario induciendo la falta de respuesta en los linfocitos específicos.
- ***La inducción de tolerancia inmunitaria se ha explotado como un método terapéutico para evitar respuestas inmunitarias lesivas.*** Se está dedicando un gran esfuerzo al desarrollo de estrategias para inducir tolerancia con el fin de tratar enfermedades autoinmunes y alérgicas y evitar el rechazo de órganos trasplantados. La inducción de tolerancia también puede ser útil para evitar reacciones inmunitarias a los productos de genes recién expresados en los protocolos de genoterapia, para evitar reacciones a proteínas inyectadas en pacientes con deficiencias de estas proteínas (p. ej., hemofílicos tratados con factor VIII) y para promover la aceptación de trasplantes de células troncales.

Los métodos experimentales, especialmente la creación de ratones con modificaciones génicas, han ofrecido métodos valiosos para analizar la tolerancia frente a lo propio y muchas de nuestras ideas actuales se basan en los estudios de tales modelos. Además, al identificar genes que puedan asociarse a la autoinmunidad en ratones y seres humanos, ha sido posible deducir algunos de los mecanismos fundamentales de la tolerancia frente a lo propio. No obstante, desconocemos qué antígenos propios inducen las tolerancias central o periférica (o son ignorados). Y lo que es más importante, tampoco se sabe qué mecanismos de tolerancia podrían fracasar en las enfermedades autoinmunes humanas frecuentes, y esto sigue siendo un desafío importante para entender la autoinmunidad.

En los apartados que siguen expondremos las tolerancias central y periférica, en primer lugar, en los linfocitos T y después en los linfocitos B, pero muchos aspectos de los procesos son comunes a las dos líneas.

## TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS T

La tolerancia en los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores es una forma eficaz de evitar las respuestas inmunitarias celulares o humorales a los antígenos proteínicos, porque los linfocitos T cooperadores son inductores necesarios de tales respuestas. Este conocimiento ha impulsado una gran cantidad de trabajos sobre los mecanismos de tolerancia en los linfocitos T $CD4^+$. Los inmunólogos han ideado modelos experimentales para estudiar la tolerancia en los linfocitos T $CD4^+$ que han resultado ser informativos. Además, muchas de las estrategias terapéuticas que se están desarrollando para inducir tolerancia a los trasplantes y los autoantígenos van dirigidas a inactivar o eliminar linfocitos T. Por tanto, gran parte de nuestra exposición, especialmente de la tolerancia periférica, se centra en los linfocitos T $CD4^+$. Se sabe menos sobre la tolerancia periférica en los linfocitos T $CD8^+$, lo que se resumirá al final del apartado.

### Tolerancia central de los linfocitos T

***Durante su maduración en el timo, muchos linfocitos T inmaduros que reconocen antígenos con avidez alta son eliminados y algunas de las células supervivientes de la línea $CD4^+$ evolucionan a linfocitos T reguladores*** (fig. 15-2). El proceso de **eliminación** o **selección negativa** de los linfocitos T se describió en el capítulo 8, cuando se expuso la maduración de los linfocitos T en el timo. Este proceso afecta a los linfocitos T restringidos por las clases I y II del MHC y es, por tanto, importante para la tolerancia en los linfocitos $CD8^+$ y $CD4^+$. La selección negativa de los timocitos es responsable del hecho de que el repertorio de linfocitos T maduros que abandona el timo y puebla los tejidos linfáticos periféricos no responda a muchos antígenos propios presentes en el timo. Los dos hechos principales que determinan si un antígeno propio particular inducirá la selección negativa de los timocitos autorreactivos son la presencia de ese antígeno en el timo, por su expresión local o por su llegada a través de la sangre, y la afinidad de los receptores del linfocito T (TCR) del timocito que reconocen al antígeno. De este modo, las cuestiones importantes relevantes en la selección negativa son qué antígenos propios están presentes en el timo y cómo son eliminados los linfocitos T inmaduros que los reconocen.

La selección negativa se produce en los linfocitos T con doble positividad en la corteza tímica y en los linfocitos T de una sola positividad recién generados en la médula. En ambos lugares, los timocitos inmaduros con receptores de afinidad alta para antígenos propios que se encuentran con estos antígenos mueren por apoptosis. Las señales generadas por el receptor del linfocito T (TCR) en los linfocitos T inmaduros desencadena la vía mitocondrial de apoptosis. Los mecanismos de la apoptosis se describirán más adelante en este capítulo, cuando expongamos la eliminación como mecanismo de

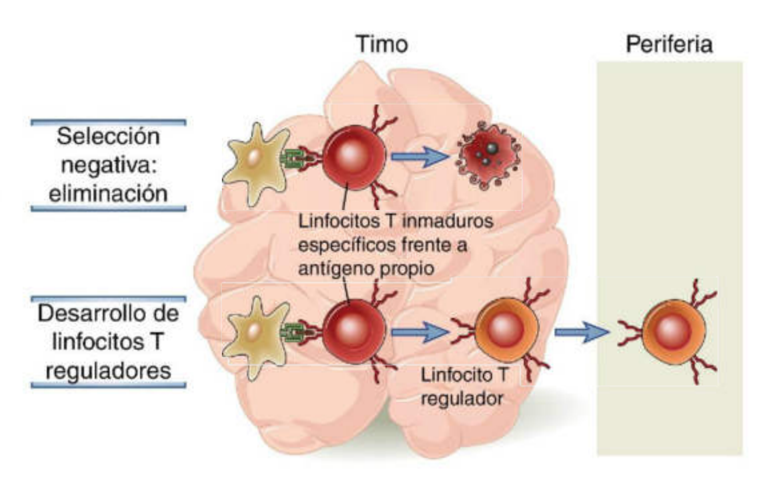



**FIGURA 15-2 Tolerancia central del linfocito T.** El reconocimiento de los antígenos propios por los linfocitos T inmaduros en el timo puede llevar a la muerte de las células (selección negativa o eliminación) o al desarrollo de los linfocitos T reguladores que entran en los tejidos periféricos.

tolerancia periférica del linfocito T. Está claro que los linfocitos inmaduros y los maduros interpretan las señales del receptor para el antígeno de modo diferente: los primeros mueren y los segundos se activan. Se desconoce la base bioquímica de esta diferencia.

Los antígenos que se presentan en el timo son muchas proteínas circulantes y asociadas a células que se distribuyen ampliamente en los tejidos. El timo también tiene un mecanismo especial para expresar muchos antígenos proteínicos que suelen estar presentes solo en ciertos tejidos periféricos, de forma que pueden detectarse los linfocitos T inmaduros específicos frente a estos antígenos a partir del repertorio de linfocitos T en desarrollo. Estos antígenos de tejidos periféricos se expresan en células epiteliales medulares tímicas bajo el control de la proteína **regulador autoinmunitario** (**AIRE,** del inglés *autoimmune regulator*). Las mutaciones del gen *AIRE* son la causa de una enfermedad autoinmune multisistémica llamada **síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1).** Este grupo de enfermedades se caracteriza por una lesión mediada por anticuerpos y linfocitos frente a múltiples órganos endocrinos, incluidos las paratiroides, las suprarrenales y los islotes pancreáticos. Se ha obtenido un modelo murino de APS1 mediante la anulación del gen *AIRE* que recapitula muchas de las características de la enfermedad humana. Estudios realizados con ratones han demostrado que varias proteínas que se producen en los órganos periféricos (como la insulina pancreática) se expresan también en cantidades bajas en las células epiteliales medulares tímicas, y los linfocitos T inmaduros que reconocen estos antígenos son eliminados en el timo. Sin un AIRE funcional (como en los pacientes y los ratones con los genes inactivados), estos antígenos ya no se muestran en el timo y los linfocitos T específicos frente a los antígenos eluden su eliminación, maduran y entran en la periferia, donde atacan a los tejidos diana en los que los antígenos se expresan independientemente del AIRE (fig. 15-3). La proteína AIRE puede actuar como un regulador de transcripción para promover la expresión de ciertos antígenos restringidos a tejidos en el timo. Es un componente de un complejo multiproteínico que participa en el alargamiento de la transcripción y el desenrollado y reestructuración de la cromatina. Aún no sabemos cómo AIRE dirige la expresión de una amplia variedad de antígenos tisulares en una población de células en el timo.

***Algunos linfocitos T CD4⁺ autorreactivos que se encuentran con antígenos propios en el timo no son eliminados, sino que se diferencian en linfocitos T reguladores específicos frente a estos antígenos*** (v. fig. 15-2). Los linfocitos reguladores abandonan el timo e inhiben las respuestas frente a los antígenos propios en la periferia. No se sabe qué determina la elección entre la eliminación y el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Son posibles factores la afinidad del reconocimiento del antígeno, los tipos de células presentadoras de antígenos (APC) que presentan el antígeno y la disponibilidad de ciertas citocinas en el timo. Describiremos las características y funciones de los linfocitos T reguladores más adelante en el contexto de la tolerancia periférica porque estas células suprimen las respuestas inmunitarias en la periferia.

## Tolerancia periférica en el linfocito T

***Los mecanismos de la tolerancia periférica son la anergia (falta de respuesta funcional), la supresión de los linfocitos T reguladores y la eliminación (muerte celular)*** (fig. 15-4). Estos mecanismos pueden ser responsables de la tolerancia del linfocito T a antígenos propios específicos de tejidos, especialmente a aquellos que no abundan en el timo. No sabemos si la tolerancia a diferentes antígenos propios la mantiene uno u otro mecanismo o si todos estos mecanismos funcionan en cooperación para evitar una autoinmunidad. Los mismos mecanismos pueden inducir la falta de respuesta a formas tolerógenas de antígenos extraños.

### Anergia (falta de respuesta funcional)

***La exposición de los linfocitos T CD4⁺ maduros a un antígeno sin coestimulación o inmunidad innata puede hacer a las células incapaces de responder a ese antígeno.*** En este proceso, llamado anergia, las células autorreactivas no mueren, sino que pierden su capacidad de responder al antígeno. Antes introdujimos la idea de que la activación completa de los linfocitos T requiere el reconocimiento del antígeno por el TCR (que proporciona la señal 1) y el reconocimiento de coestimuladores, sobre todo de B7-1 y B7-2, por el CD28 (señal 2) (v. capítulo 9). La señal 1 prolongada (es decir, el reconocimiento del antígeno) sola puede llevar a la anergia. Es probable que los antígenos propios se muestren a linfocitos T específicos sin inmunidad innata y coestimulación fuerte. La anergia

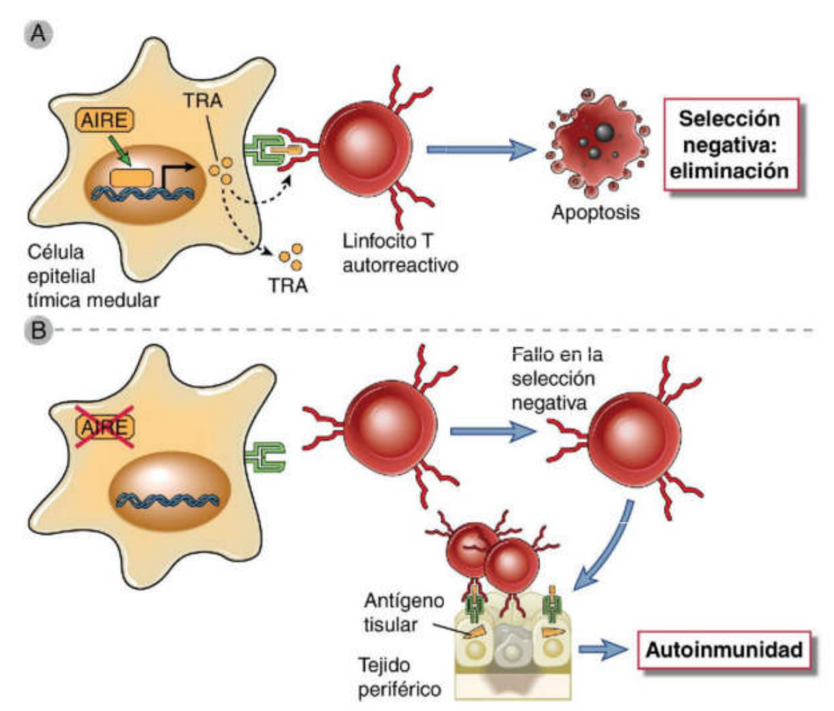



**FIGURA 15-3 La función de AIRE en la eliminación de los linfocitos T en el timo. A.** La proteína AIRE forma parte de un complejo que regula la expresión de antígenos restringidos a ciertos tejidos (TRA) en las células epiteliales tímicas medulares (MTEC). Los péptidos derivados de estos antígenos se muestran en las MTEC y son reconocidos por linfocitos T inmaduros específicos frente al antígeno, lo que lleva a la eliminación de muchos linfocitos T autorreactivos. **B.** Sin un AIRE funcional, estos linfocitos T autorreactivos no se eliminan; pueden entrar en los tejidos donde los antígenos continúan produciéndose y producir lesiones.



inducida por el antígeno se ha demostrado en varios modelos experimentales, como los estudios con clones de linfocitos T expuestos a antígenos en el laboratorio (que fueron la base de la definición original de anergia), experimentos en los cuales se administraron antígenos a ratones sin adyuvantes y estudios con ratones transgénicos en los que se expresan a lo largo de la vida antígenos proteínicos particulares y son reconocidos por los linfocitos T sin la inflamación y las respuestas inmunitarias innatas que normalmente acompañan a la exposición a los microbios. En muchas de estas situaciones, los linfocitos T que reconocen el antígeno pierden su capacidad de responder y sobreviven días o semanas en un estado quiescente.

La anergia se debe a alteraciones bioquímicas que reducen la capacidad de los linfocitos de responder a las señales de sus receptores para el antígeno (fig. 15-5). Se cree que varias vías bioquímicas cooperan en el mantenimiento de este estado de falta de respuesta.

- ***La transducción de la señal inducida por el TCR se bloquea en las células anérgicas.*** Se desconocen los mecanismos de este bloqueo. En diferentes modelos experimentales, se atribuye a un descenso de la expresión del TCR (quizás por una mayor degradación; v. más adelante) y al reclutamiento en el complejo TCR de las moléculas inhibidoras, como las tirosina fosfatasas.
- ***El reconocimiento de un antígeno propio puede activar ubicuitina ligasas celulares, que ubicuitinan proteínas asociadas al TCR y las dirigen a la degradación proteolítica en los proteasomas o los lisosomas.*** El resultado neto es la pérdida de estas moléculas transmisoras de señales y la activación defectuosa del linfocito T (v. fig. 7-22). Una ubicuitina ligasa que es importante en los linfocitos T se llama Cbl-b. Los ratones en los que se ha anulado Cbl-b muestran una proliferación espontánea de los linfocitos T y manifestaciones de autoinmunidad, lo que indica que esta enzima participa en el mantenimiento de la falta de respuesta del linfocito T a los antígenos propios. No se sabe por qué el reconocimiento de antígenos propios, que suele producirse sin una coestimulación fuerte, activa estas ubicuitina ligasas, mientras que los antígenos extraños reconocidos con coestimulación lo hacen mucho menos o nada en absoluto.
- ***Cuando los linfocitos T reconocen antígenos propios, pueden unirse a receptores inhibidores de la familia del CD28, cuya función es terminar las respuestas de los linfocitos T.*** Las funciones de los receptores inhibidores mejor conocidos de los linfocitos T se describen en el apartado siguiente.

### Regulación de las respuestas del linfocito T por receptores inhibidores

En el capítulo 9 introdujimos la idea general de que el resultado del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, particularmente los linfocitos $CD4^+$, está determinado por un equilibrio entre la unión a su ligando de receptores activadores

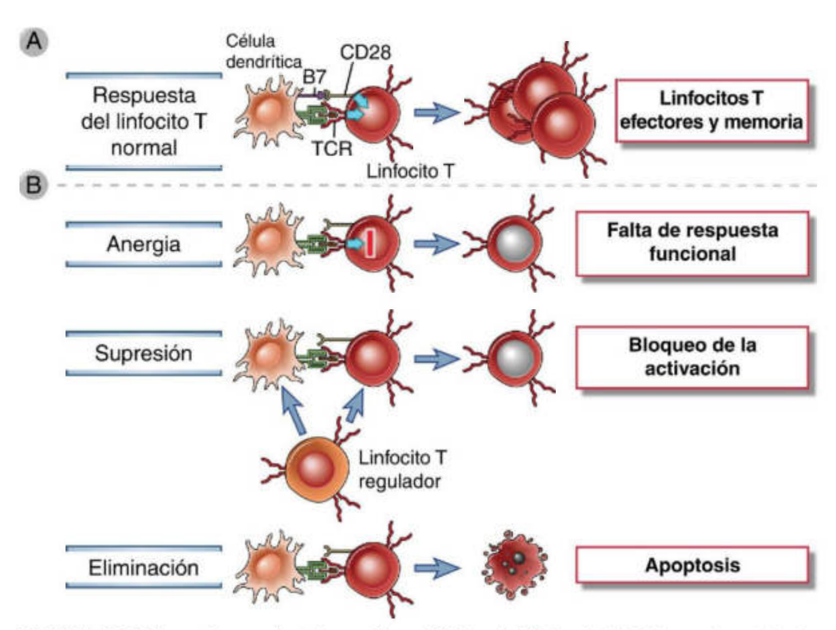



**FIGURA 15-4 Mecanismos de tolerancia periférica del linfocito T.** Se ilustran las señales implicadas en una respuesta inmunitaria normal **(A)** y los tres principales mecanismos de tolerancia del linfocito T periférico **(B).**



e inhibidores. Aunque se han descrito muchos receptores inhibidores, los dos cuya función fisiológica con la tolerancia frente a lo propio está mejor establecida son CTLA-4 y PD-1. Los estudios de estos receptores inhibidores han aumentado nuestro conocimiento de los mecanismos de tolerancia y han llevado a nuevos métodos terapéuticos de manipulación de las respuestas inmunitarias. A continuación se expondrán las funciones y los mecanismos de acción de estos receptores.

***CTLA-4.*** El CTLA-4 es un miembro de la familia del receptor CD28 (v. fig. 9-5) y, como el receptor activador CD28, se une a moléculas B7. La importancia del CTLA-4 en la inducción de la tolerancia la ilustra la observación de que los ratones con genes inactivados que carecen de CTLA-4 presentan una activación incontrolada del linfocito con un aumento de tamaño masivo de los ganglios linfáticos y del bazo, e infiltrados linfocíticos multisistémicos mortales indicativos de una autoinmunidad sistémica. En otras palabras, la eliminación de este único mecanismo de control da lugar a un fallo en la tolerancia periférica y a una enfermedad grave mediada por el linfocito T. El bloqueo del CTLA-4 con anticuerpos también potencia las enfermedades autoinmunes en los modelos animales, como la encefalomielitis inducida por la inmunización con antígenos de mielina y la diabetes inducida por linfocitos T reactivos con antígenos de las células β de los islotes pancreáticos. Los polimorfismos en el gen *CTLA4* se asocian a varias enfermedades autoinmunes en los seres humanos, incluidas la diabetes del tipo 1 y la enfermedad de Graves. Todas estas observaciones, así como los resultados de los ensayos clínicos comentados más adelante, indican que las funciones del CTLA-4 mantienen controladas continuamente a los linfocitos T autorreactivos.

El CTLA-4 tiene dos importantes acciones:

- La expresión de CTLA-4 es baja en la mayoría de los linfocitos T hasta que las células se activan por el antígeno, y una vez expresado, el CTLA-4 termina la activación continua de estos linfocitos T respondedores.
- El CTLA-4 se expresa en los linfocitos T reguladores, lo que se describirá después, y media la función supresora de estas células al inhibir la activación de los linfocitos T vírgenes.

Se cree que el CTLA-4 media la actividad inhibidora mediante dos mecanismos principales (fig. 15-6):

- ***Bloqueo de la señal.*** La unión del CTLA-4 al B7 activa una fosfatasa, que elimina fosfatos de las moléculas transmisoras de señales asociadas al TCR y al CD28 y así termina las respuestas.
- ***Reducción de la disponibilidad de B7.*** El CTLA-4, especialmente en los linfocitos T reguladores, se une a moléculas B7 situadas en las APC y bloquea su unión al CD28. También captura las moléculas B7 y las interioriza por endocitosis, lo que reduce su expresión en las APC. El resultado neto es que se reduce la cantidad de B7 en las APC disponible para unirse al CD28, y la deficiencia de coestimulación reduce la respuesta del linfocito T.

Aún no está claro qué determina si el CD28 se unirá a las moléculas B7 para activar a los linfocitos T (como en las infecciones o en la vacunación con adyuvantes) o si el CTLA-4 se unirá al B7 para bloquear las respuestas del linfocito T (p. ej., cuando se presenten antígenos propios). En el capítulo 9 expusimos la hipótesis de que el CTLA-4, que tiene una mayor afinidad por el B7 que por el CD28, se une de forma preferente a su ligando cuando las APC están presentando antígenos propios y expresando poco B7. Por el contrario, los microbios aumentan la expresión de B7 e inclinan la balanza hacia la unión del CD28 y la activación del linfocito T. Otra posibilidad es que el CD28, que se expresa en los linfocitos vírgenes, se una al B7 al inicio de la respuesta del linfocito T,

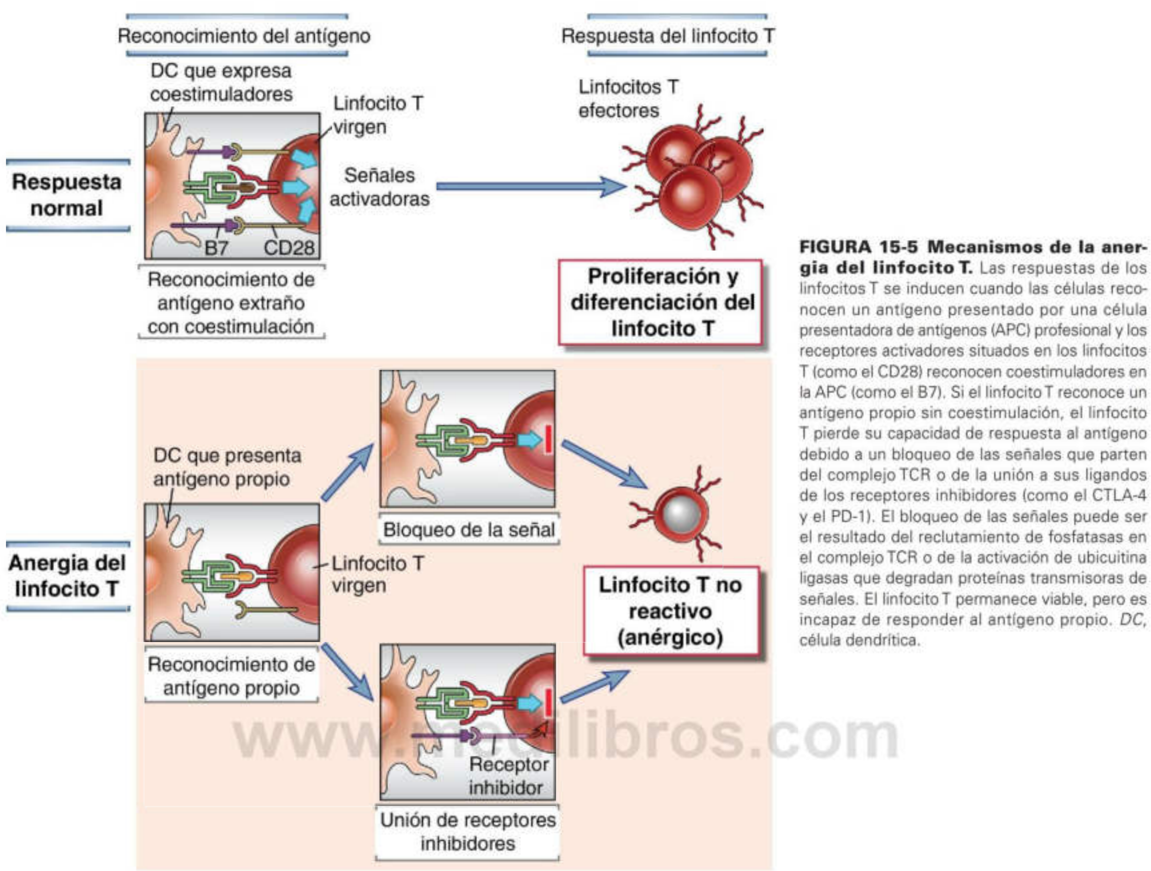



**FIGURA 15-5 Mecanismos de la anergia del linfocito T.** Las respuestas de los linfocitos T se inducen cuando las células reconocen un antígeno presentado por una célula presentadora de antígenos (APC) profesional y los receptores activadores situados en los linfocitos T (como el CD28) reconocen coestimuladores en la APC (como el B7). Si el linfocito T reconoce un antígeno propio sin coestimulación, el linfocito T pierde su capacidad de respuesta al antígeno debido a un bloqueo de las señales que parten del complejo TCR o de la unión a sus ligandos de los receptores inhibidores (como el CTLA-4 y el PD-1). El bloqueo de las señales puede ser el resultado del reclutamiento de fosfatasas en el complejo TCR o de la activación de ubicuitina ligasas que degradan proteínas transmisoras de señales. El linfocito T permanece viable, pero es incapaz de responder al antígeno propio. *DC*, célula dendrítica.



mientras que el CTLA-4, que se expresa después de que los linfocitos T se activen, actúe terminando estas respuestas.

El conocimiento de que el CTLA-4 determina puntos de control en las respuestas inmunitarias ha conducido a la idea de que la activación linfocítica puede promoverse reduciendo la inhibición, un proceso conocido como bloqueo del punto de control. El bloqueo del CTLA-4 con anticuerpos da lugar a un aumento de las respuestas inmunitarias a los tumores (v. capítulo 18). El anticuerpo anti-CTLA-4 está ahora aprobado para el tratamiento de los melanomas avanzados, y es eficaz también en otros cánceres. Algunos de los pacientes tratados sufren manifestaciones de autoinmunidad con la inflamación de varios órganos, lo que era de prever.

***PD-1.*** Otro receptor inhibidor de la familia del CD28 es **PD-1** (muerte celular programada 1, llamado así porque en un principio se pensó que participaba en la muerte celular programada, pero ahora sabemos que no desempeña ningún papel en la apoptosis del linfocito T). La PD-1 reconoce dos ligandos, llamados PD-L1 y PD-L2; la PD-L1 se expresa en las APC y muchas otras células tisulares, y la PD-L2, sobre todo, en las APC. La unión de la PD-1 a cualquiera de sus ligandos lleva a una inactivación de los linfocitos T. Los ratones en los que se anula la PD-1 presentan enfermedades autoinmunes, como una nefropatía lúpica y una artritis en diferentes cepas de ratones endogámicos. Los trastornos autoinmunes en los ratones con los genes de la PD-1 inactivados son menos acentuados que en los ratones con inactivación de los genes del CTLA-4. El PD-1 inhibe las respuestas del linfocito T a la estimulación con el antígeno, induciendo probablemente señales inhibidoras en los linfocitos T. El bloqueo del punto de control con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 está mostrando incluso más eficacia y menos toxicidad que con anti-CTLA-4 en varios cánceres (v. capítulo 18).

Aunque el CTLA-4 y el PD-1 son receptores inhibidores de la misma familia, sus funciones pueden no solaparse. El CTLA-4 puede ser más importante para controlar la activación inicial de los linfocitos T $CD4^+$ en los órganos linfáticos y es un mediador de la función supresora de los linfocitos T reguladores, mientras que el PD-1 es claramente importante para terminar las respuestas periféricas de los linfocitos T efectores, en especial de los linfocitos $CD8^+$, y puede no ser necesario para la función de los linfocitos T reguladores. Además, se han identificado otros receptores inhibidores, como algunos que pertenecen a la familia del receptor para el TNF y otros de la familia de TIM. Hay un gran interés en definir el papel de estos receptores en la autotolerancia y en la regulación de las respuestas inmunitarias y las posibilidades de abordar estas moléculas de una forma terapéutica.

### *Supresión por los linfocitos T reguladores*

La idea de que algunos linfocitos pueden controlar las respuestas de otros linfocitos se propuso hace muchos años y se siguió

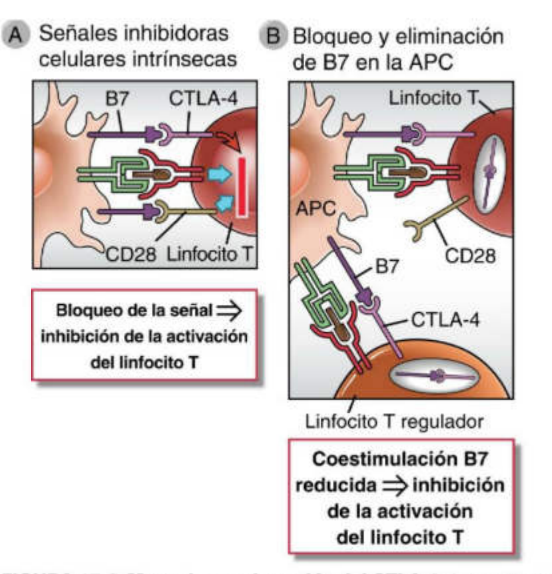



**FIGURA 15-6 Mecanismos de acción del CTLA-4. A.** La unión del CTLA-4 de un linfocito T a su ligando puede generar señales inhibidoras que terminan la activación de esa célula (función celular intrínseca del CTLA-4). **B.** El CTLA-4 situado en los linfocitos T reguladores o que responden se une a moléculas B7 situadas en las APC o elimina estas moléculas de la superficie de las APC, lo que hace inaccesibles los coestimuladores B7 para el CD28 y bloquea la activación del linfocito T. La inhibición mediada por el CTLA-4 de los linfocitos T reguladores es una acción celular extrínseca de este receptor inhibidor (dado que los linfocitos T respondedores son suprimidos por otra célula).

pronto de demostraciones experimentales de poblaciones de linfocitos T que suprimían las respuestas inmunitarias. Estas observaciones iniciales llevaron a mostrar un enorme interés en el tema y los «linfocitos T supresores» se convirtieron en el tema dominante de la inmunología en los años setenta. Sin embargo, este campo de investigación ha tenido una historia difícil, sobre todo porque los intentos iniciales de definir poblaciones de linfocitos supresores y sus mecanismos de acción resultaron en gran medida infructuosos. Más de 20 años después, la idea renació con fuerza con la aplicación de mejores métodos para definir, purificar y analizar poblaciones de linfocitos T que inhiben las respuestas inmunitarias. Estas células se llaman linfocitos T reguladores; sus propiedades y funciones se describen a continuación.

***Los linfocitos T reguladores son un subgrupo de linfocitos T CD4⁺ cuya función es suprimir las respuestas inmunitarias y mantener la tolerancia frente a lo propio*** (fig. 15-7). La mayoría de estos linfocitos T $CD4^+$ reguladores expresan cantidades altas de la cadena α del receptor para la interleucina 2 (IL-2) (CD25). Un factor de transcripción llamado FoxP3, un miembro de la familia de cabeza de horquilla de factores de transcripción, es fundamental para el desarrollo y función de la mayoría de los linfocitos T reguladores. Los ratones con mutaciones espontáneas o inducidas experimentalmente en el gen *foxp3* sufren una enfermedad autoinmune multisistémica asociada a una falta de linfocitos T reguladores $CD25^+$. Una rara enfermedad autoinmune en los seres humanos llamada síndrome **IPEX** (síndrome ligado al cromosoma X con alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía) está causado por mutaciones del gen *FOXP3* y se asocia a una deficiencia de linfocitos T reguladores. Estos



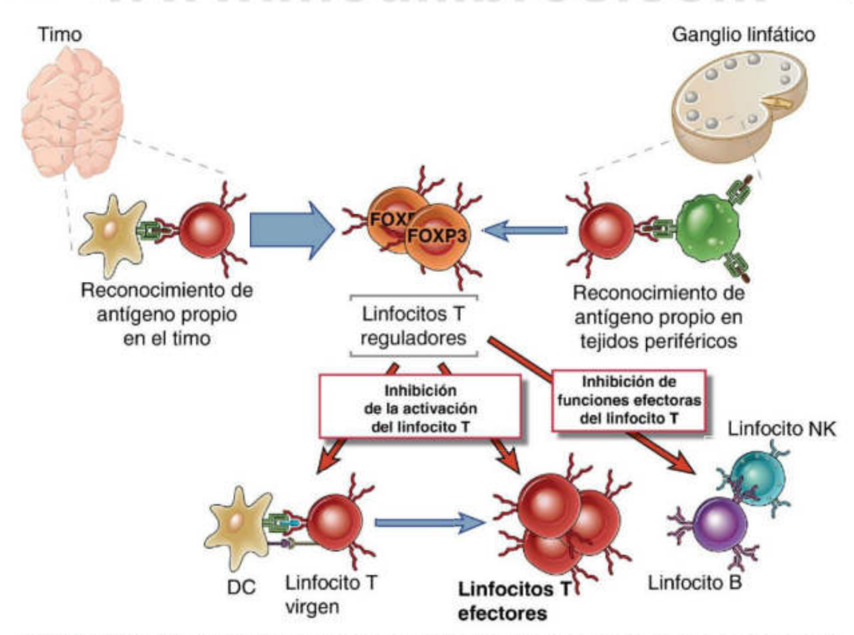



**FIGURA 15-7 Linfocitos T reguladores.** Los linfocitos T reguladores se generan por el reconocimiento del antígeno propio en el timo (a veces llamados linfocitos reguladores naturales) y (probablemente en menor extensión) por el reconocimiento del antígeno en los órganos linfáticos periféricos (lo que se llama linfocitos reguladores inducibles o adaptativos). El desarrollo y la supervivencia de estos linfocitos T reguladores requieren la IL-2 y el factor de transcripción FoxP3. En los tejidos periféricos, los linfocitos T reguladores suprimen la activación y las funciones efectoras de otros linfocitos autorreactivos y potencialmente patogénicos.

resultados han establecido la importancia de los linfocitos T reguladores en el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio. El reciente interés en los linfocitos T reguladores se debe a la conciencia creciente en sus funciones fisiológicas, así como a la posibilidad de que los defectos en estas células puedan dar lugar a varias enfermedades autoinmunes y, al contrario, que los linfocitos T reguladores puedan usarse para tratar enfermedades inflamatorias.

### *Marcadores fenotípicos y heterogeneidad de los linfocitos T reguladores*

Aunque se han descrito numerosas poblaciones de linfocitos T con actividad supresora, la célula tipo cuya función reguladora está mejor establecida es $CD4^+$ $FoxP3^+$ $CD25^{alto}$. Tanto el FoxP3 como el CD25 son esenciales para la generación, mantenimiento y función de estas células. Estas células suelen expresar cantidades bajas de receptores para la IL-7 (CD127) y, como se puede predecir a partir de este patrón de expresión de receptores, utilizan la IL-2, pero no la IL-7, como factor de crecimiento y supervivencia. Los linfocitos T reguladores $FoxP3^+$ también suelen expresar cantidades altas de CTLA-4, que es necesaria para su función (comentado anteriormente). La desmetilación del *locus* del gen *FOXP3* así como de otros *loci* que contienen genes que se expresan en estas células sirve para mantener el fenotipo de linfocito T regulador estable, y estos cambios epigénicos se utilizan ahora para identificar a los linfocitos T reguladores en la investigación básica y clínica.

### *Generación y mantenimiento de los linfocitos T reguladores*

***Los linfocitos T reguladores se generan, sobre todo, por el reconocimiento del antígeno propio en el timo y por el reconocimiento de antígenos propios y extraños en los órganos linfáticos periféricos.*** En el timo, el desarrollo de los linfocitos T reguladores es uno de los destinos de los linfocitos T comprometidos en la línea CD4 que reconocen antígenos propios; estas linfocitos T reguladores tímicos (tTreg) se llaman a veces linfocitos T reguladores naturales. En los órganos linfáticos periféricos, el reconocimiento del antígeno sin respuestas inmunitarias innatas fuertes favorece la generación de células reguladoras a partir de los linfocitos T vírgenes $CD4^+$; los linfocitos T reguladores también pueden desarrollarse después de reacciones inflamatorias. Estos linfocitos T reguladores periféricos se han llamado adaptativos o inducibles, porque pueden ser inducidos a partir de los linfocitos T vírgenes $CD4^+$ como una adaptación del sistema inmunitario en respuesta a la exposición a ciertos tipos de antígeno. Es predecible que las células reguladoras tímicas sean específicas frente a antígenos propios, porque son antígenos que se encuentran, sobre todo, en el timo. Las células reguladoras periféricas pueden ser específicas frente a antígenos propios o extraños.

***La generación de algunos linfocitos T reguladores depende de la citocina TGF-β.*** El cultivo de linfocitos T vírgenes con anticuerpos anti-TCR activadores junto con TGF-β (e IL-2, comentada más adelante) puede inducir el desarrollo de células reguladoras en el laboratorio. En los ratones, la eliminación del TGF-β o el bloqueo de las señales del TGF-β en los linfocitos T llevan a enfermedades inflamatorias sistémicas, debido, a una activación de leucocitos incontrolada y a una deficiencia de linfocitos T reguladores funcionales. El TGF-β estimula la expresión de FoxP3, el factor de transcripción necesario para el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T reguladores.

***La supervivencia y la competencia funcional de los linfocitos T reguladores dependen de la citocina IL-2.*** Los ratones en los que se ha anulado el gen para la IL-2 o la cadena α o β del receptor para la IL-2 sufren autoinmunidad, que se manifiesta por una enfermedad inflamatoria intestinal, una anemia hemolítica autoinmune y múltiples autoanticuerpos (como los antieritrocíticos y los anti-ADN). Estos ratones carecen de un complemento completo de linfocitos T reguladores $CD25^+$ $FoxP3^+$ y su enfermedad puede corregirse restaurando estas células. La IL-2 promueve la diferenciación de los linfocitos T en el subgrupo regulador y también es necesaria para el mantenimiento de esta población celular. La IL-2 activa el factor de transcripción STAT5, que puede potenciar la expresión de FoxP3, así como la de otros genes que están implicados en la función de los linfocitos T reguladores. Estos resultados son la base de los ensayos clínicos que están en marcha para comprobar la capacidad de la IL-2 de promover a los linfocitos T reguladores en los seres humanos, para el control de la enfermedad de injerto contra anfitrión, la inflamación autoinmunitaria y el rechazo del injerto.

Poblaciones o subgrupos particulares de células dendríticas pueden ser especialmente importantes para estimular el desarrollo de los linfocitos T reguladores en los tejidos periféricos. Hay algunas pruebas de que las células dendríticas expuestas al ácido retinoico, el análogo de la vitamina A, son inductoras de los linfocitos T reguladores, especialmente en los tejidos linfáticos mucosos (v. capítulo 14).

### *Mecanismos de acción de los linfocitos T reguladores*

Los linfocitos T reguladores parecen suprimir las respuestas inmunitarias en múltiples pasos: en la inducción de la activación del linfocito T en los órganos linfáticos y en la fase efectora de estas respuestas en los tejidos. También pueden suprimir directamente la activación del linfocito B e inhibir la proliferación y diferenciación de los linfocitos citolíticos naturales (NK). Aunque se han propuesto varios mecanismos de supresión, los siguientes son los mejor apoyados por los datos disponibles.

- ***Producción de las citocinas inmunodepresoras IL-10 y TGF-β.*** La biología de estas citocinas se describirá con mayor detalle más adelante.
- ***Capacidad reducida de las APC de estimular a los linfocitos T.*** Un mecanismo propuesto de esta acción depende de la unión del CTLA-4 situado en los linfocitos reguladores a las moléculas B7 situadas en las APC, lo que se describió anteriormente (v. fig. 15-6).
- ***Consumo de IL-2.*** Debido al elevado nivel de expresión del receptor para la IL-2, estas células pueden absorber IL-2 y privar a otras poblaciones celulares de su factor de crecimiento, lo que reduce la proliferación y la diferenciación de otras células dependientes de la IL-2.

No se ha establecido si todas las células reguladoras actúan mediante todos estos mecanismos o si hay subpoblaciones que utilicen diferentes mecanismos para controlar las respuestas inmunitarias. De hecho, existen pruebas en los seres humanos de que pueden distinguirse dos poblaciones diferentes de linfocitos T reguladores por la expresión de FoxP3 o la producción de IL-10, pero esta separación puede no ser absoluta.

### *Citocinas inhibidoras producidas por los linfocitos T reguladores*

El TGF-β y la IL-10 participan en la generación y las funciones de los linfocitos T reguladores. Estas citocinas los producen y actúan sobre muchos otros tipos celulares, además de los linfocitos reguladores. Aquí describiremos las propiedades y las acciones de estas citocinas.

***Factor de crecimiento transformador β.*** El TGF-β se descubrió como un producto tumoral que promovía la supervivencia de las células tumorales en el laboratorio. En realidad, es una familia de moléculas muy relacionadas codificadas por genes diferentes, que habitualmente se designan TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3. Las células del sistema inmunitario sintetizan sobre todo TGF-β1. El TGF-β1 es producido por los linfocitos T CD4$^+$ reguladores, los macrófagos activados y muchos otros tipos celulares. Se sintetiza en forma de un precursor inactivo que se escinde mediante proteólisis en el complejo de Golgi y forma un homodímero. El TGF-β1 maduro se secreta de forma latente asociado a otros polipéptidos, que deben eliminarse fuera de la célula mediante digestión enzimática antes de que la citocina pueda unirse a sus receptores y ejercer sus efectos biológicos. El receptor para el TGF-β1 consiste de dos proteínas diferentes, el TGF-βRI y el TGF-βRII, que fosforilan factores de transcripción llamados SMAD. Al unirse la citocina, un dominio serina/treonina cinasa del TGF-βRI fosforila SMAD2 y SMAD3, que, formando un complejo con SMAD4, pasa al núcleo, se une a los promotores de los genes diana y regula su transcripción.

El TGF-β ejerce muchas funciones importantes y diversas en el sistema inmunitario.

- ***El TGF-β inhibe la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos T y la activación de los macrófagos.*** El TGF-β inhibe la activación clásica del macrófago, pero es uno de las citocinas secretadas por macrófagos activados de forma alternativa (v. capítulo 10). El TGF-β también suprime la activación de otras células, como los neutrófilos y las células endoteliales. Por medio de estas acciones inhibidoras, el TGF-β controla las respuestas inmunitarias e inflamatorias.
- ***El TGF-β regula la diferenciación de subgrupos de linfocitos T con funciones diferentes.*** Como se describió antes, el TGF-β estimula el desarrollo de los linfocitos T FoxP3$^+$ periféricos. En combinación con las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas, como la IL-1 y la IL-6, el TGF-β promueve el desarrollo del subgrupo $T_H17$ de linfocitos T CD4$^+$ en virtud de su capacidad para inducir el factor de transcripción RORγt (v. capítulo 10). La capacidad del TGF-β de suprimir las respuestas inmunitarias e inflamatorias, en parte por la generación de linfocitos T reguladores, y también de promover el desarrollo de linfocitos $T_H17$ proinflamatorios en presencia de otras citocinas, es un ejemplo interesante de cómo una sola citocina puede tener acciones diversas y a veces opuestas, dependiendo del contexto en el que se produzca. El TGF-β también puede inhibir el desarrollo de subgrupos $T_H1$ y $T_H2$.
- ***El TGF-β estimula la producción de anticuerpos IgA mediante la inducción de un cambio hacia ese isotipo en los linfocitos B.*** La IgA es el isotipo de anticuerpo principal necesario para la inmunidad de las mucosas (v. capítulo 14).
- ***El TGF-β promueve la reparación del tejido después de que las reacciones inmunitarias e inflamatorias locales han disminuido.*** Esta función está mediada, sobre todo, por la capacidad del TGF-β de estimular la síntesis de colágeno y la producción de enzimas modificadoras de la matriz en los macrófagos y los fibroblastos, y por la promoción de la angiogenia. Esta citocina puede desempeñar una función patológica en enfermedades en las que la fibrosis es un componente importante, como la fibrosis pulmonar y la esclerosis sistémica.

***Interleucina 10.*** La IL-10 es un inhibidor de los macrófagos y las células dendríticas activados y, por ello, participa en el control de las reacciones inmunitarias innatas y de la inmunidad celular. Es un miembro de una familia de citocinas heterodiméricas que incluye IL-22, la IL-27 y otras. El receptor para la IL-10 pertenece a la familia de receptores para citocinas del tipo II (similar al receptor para los interferones) y consta de dos cadenas, que se asocian a las cinasas de la familia Jano JAK1 y TYK2 y activan STAT3. La IL-10 la producen muchas poblaciones de células inmunitarias, como los macrófagos y las células dendríticas activados, los linfocitos T reguladores y los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$. Como la producen los macrófagos y las células dendríticas y a la vez inhibe sus funciones, actúa como un regulador por retroalimentación negativa. La IL-10 también la producen algunos linfocitos B. Se ha demostrado que estos poseen funciones supresoras de la inmunidad y se han denominado **linfocitos B reguladores.**

Los efectos biológicos de la IL-10 se deben a su capacidad de inhibir muchas de las funciones de los macrófagos y células dendríticas activados.

- ***La IL-10 inhibe la producción de IL-12 por las células dendríticas y macrófagos activados.*** Como la IL-12 es un estímulo fundamental para la secreción de IFN-γ, que desempeña una función importante en las reacciones inmunitarias innatas y celulares adaptativas contra los microbios intracelulares, la IL-10 suprime tales reacciones. De hecho, la IL-10 fue identificada por primera vez como una proteína que inhibía la producción de IFN-γ.
- ***La IL-10 inhibe la expresión de coestimuladores y moléculas de la clase II del MHC en las células dendríticas y los macrófagos.*** Debido a estas acciones, la IL-10 sirve para inhibir la activación del linfocito T y terminar las reacciones inmunitarias celulares.



Se ha descrito una rara enfermedad autoinmune hereditaria en la que las mutaciones del receptor para la IL-10 causan una colitis grave que aparece al principio de la vida, antes del primer año de edad. Los ratones con genes de la IL-10 inactivados, en todas las células o solo en los linfocitos T reguladores, también padecen colitis, probablemente como resultado de la activación incontrolada de los linfocitos y macrófagos que reaccionan a los microbios entéricos. Se cree que esta citocina es especialmente importante para controlar las reacciones inflamatorias en los tejidos mucosos, particularmente en el tubo digestivo (v. capítulo 14).

El virus de Epstein-Barr contiene un gen homólogo a la IL-10 humana, y la IL-10 vírica tiene las mismas actividades que la citocina natural. Esto plantea la intrigante posibilidad de que la adquisición del gen de la proteína similar a la IL-10 durante la evolución del virus le haya dado la capacidad de inhibir la inmunidad del anfitrión y así una ventaja para su supervivencia en el anfitrión infectado.

#### *Funciones de los linfocitos T reguladores en la tolerancia frente a lo propio y la autoinmunidad*

La aclaración de la base génica del síndrome IPEX y la enfermedad murina análoga causada por mutaciones en el gen *Foxp3,* descritas antes, es una prueba convincente de la importancia de los linfocitos T reguladores en el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio y de la homeostasis en el sistema inmunitario. Se están llevando a cabo numerosos intentos de identificar defectos en el desarrollo o la función de los linfocitos T reguladores en las enfermedades autoinmunes más frecuentes en los seres humanos, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes del tipo 1 y la esclerosis múltiple, así como en los trastornos alérgicos. Parece probable

que los defectos en los linfocitos T reguladores o la resistencia de las células efectoras a ser suprimidas contribuya a la patogenia de las enfermedades autoinmunes y alérgicas. Hay además una posibilidad de expandir los linfocitos reguladores en cultivos e inyectarlos de nuevo en los pacientes para controlar las respuestas inmunitarias patológicas. Se están realizando ensayos clínicos de transferencias de linfocitos T reguladores para tratar el rechazo de trasplantes, la enfermedad de injerto contra anfitrión y enfermedades autoinmunes e inflamatorias. También se está intentando inducir estas células en lo pacientes administrando péptidos propios que son las dianas de la autoinmunidad o dosis bajas de la citocina IL-2, bien por separado o en combinación.

#### Eliminación de linfocitos T mediante la muerte celular apoptósica

***Los linfocitos T que reconocen antígenos propios con afinidad alta que son estimulados repetidamente con antígenos pueden morir por apoptosis.*** Hay dos vías principales de apoptosis en varios tipos celulares (fig. 15-8), ambas implicadas en la eliminación periférica de los linfocitos T maduros.

- La **vía mitocondrial** (o **intrínseca**) está regulada por proteínas de la familia del Bcl-2, nombrada así después del miembro fundador, Bcl-2, que se descubrió como un oncogén en un linfoma de linfocitos B y se vio que inhibía la apoptosis. Algunos miembros de esta familia son proapoptósicos y otros antiapoptósicos. La vía se inicia cuando las proteínas citoplásmicas de la familia del Bcl-2 que pertenecen a la subfamilia de «proteínas con un solo dominio BH3» (llamada así porque contienen un dominio que es homólogo al tercer dominio conservado del Bcl-2) son inducidas o activadas como resultado de la privación de factor de crecimiento, de estímulos nocivos, de una alteración del ADN o ciertos tipos de señales mediadas por el receptor (como señales fuertes generadas por antígenos propios en linfocitos inmaduros). Las proteínas con un solo dominio BH3 son detectores del estrés celular, que pueden unirse a efectores y reguladores de la muerte celular e influir en ellos. El detector más importante entre ellos en los linfocitos es una proteína llamada Bim. Bim activada se une a dos proteínas efectoras proapoptósicas de la familia del Bcl-2 llamadas Bax y Bak, que se oligomerizan e insertan en la membrana mitocondrial externa, lo que aumenta la permeabilidad mitocondrial. Los factores de crecimiento y otras señales de supervivencia inducen la expresión de miembros antiapoptósicos de la familia del Bcl-2, como el Bcl-2 y el Bcl-$X_L$, que funcionan como inhibidores de la apoptosis al bloquear a Bax y Bak y así mantener intacta la mitocondria. Las proteínas con un solo BH3 también antagonizan a Bcl-2 y Bcl-$X_L$. Cuando a las células se las priva

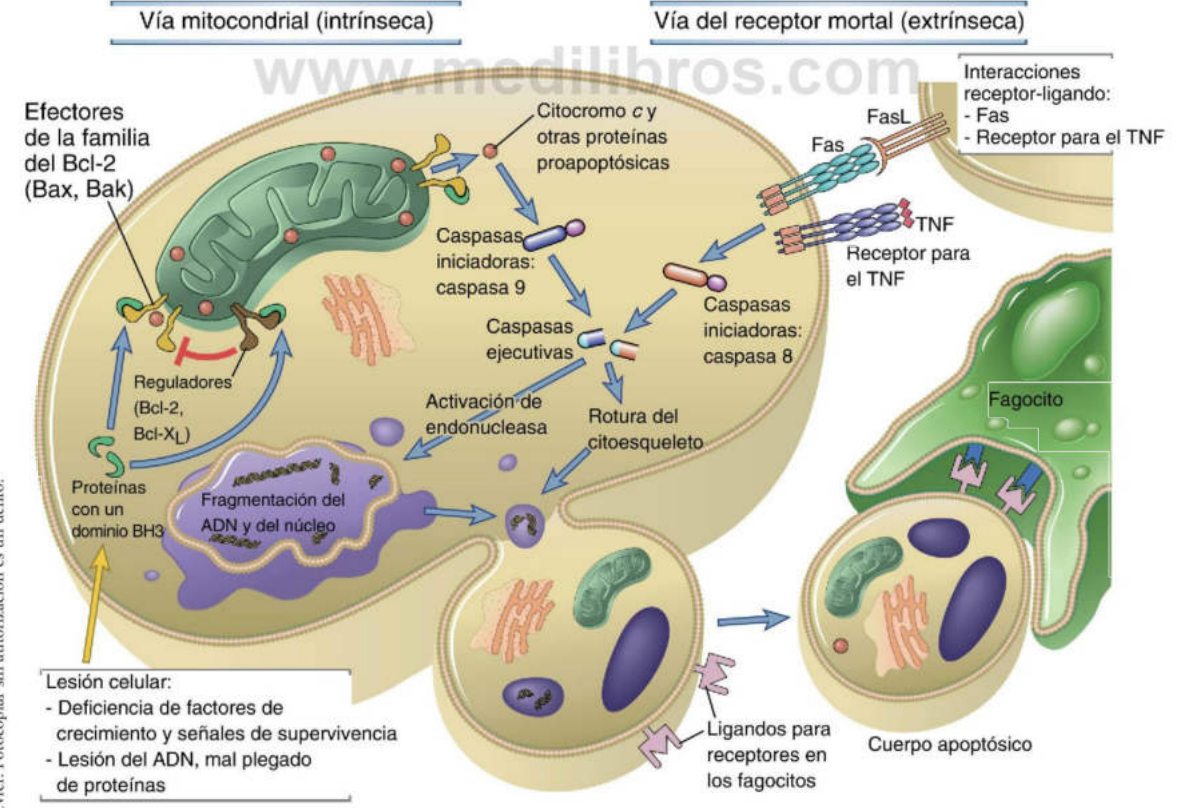



**FIGURA 15-8 Vías de la apoptosis.** La apoptosis la inducen las vías mitocondrial y del receptor mortal, descritas en el texto, que culminan en la fragmentación de la célula y en la fagocitosis de los cuerpos apoptósicos.

de señales de supervivencia, la mitocondria se vuelve permeable, debido a las acciones de los detectores de proteínas con un solo BH3 y de Bax y Bak, y la deficiencia relativa de proteínas como Bcl-2 y Bcl-$X_L$. El resultado es que muchos componentes mitocondriales, como el citocromo *c*, salen al citosol. Estas proteínas activan las enzimas citosólicas llamadas **caspasas,** en un principio la caspasa 9, que, a su vez, escinde a continuación caspasas que conducen a la fragmentación del ADN nuclear y a otros cambios que culminan en la muerte apoptósica.

- En la **vía del receptor mortal** (o **extrínseca**), receptores de la superficie celular homólogos a los receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF) se unen a sus ligandos, que son homólogos a la citocina TNF. Los receptores se oligomerizan y activan proteínas adaptadoras citoplásmicas, que ensamblan la procaspasa 8, que se escinde a sí misma cuando se oligomeriza para dar lugar a la caspasa 8 activa. La caspasa 8 activa escinde entonces caspasas situadas a continuación, lo que resulta de nuevo en la apoptosis. En muchos tipos de células, la caspasa 8 escinde y activa a una proteína con un solo BH3 llamada Bid que se une a Bax y Bak e induce la apoptosis a través de la vía mitocondrial. Así, la vía mitocondrial sirve, por tanto, para amplificar las señales del receptor mortal.

Las células que sufren la apoptosis presentan ampollas membranarias, y fragmentos del núcleo y del citoplasma salen en estructuras rodeadas de membrana llamadas cuerpos apoptósicos. Hay también cambios bioquímicos en la membrana plasmática, como la exposición de lípidos como la fosfatidilserina, que está normalmente en la cara interna de la membrana plasmática. Estas alteraciones son reconocidas por receptores situados en los fagocitos, y los cuerpos y las células apoptósicas son engullidas y eliminadas con rapidez, sin desencadenar en ningún momento una respuesta inflamatoria del anfitrión.

La mejor prueba de la implicación de dos vías apoptósicas en la eliminación de linfocitos autorreactivos maduros es que su eliminación génica en los ratones da lugar a una autoinmunidad sistémica. Estas dos vías de muerte pueden actuar en diferentes formas para mantener la tolerancia frente a lo propio.

- ***Los linfocitos T que reconocen antígenos propios sin coestimulación pueden activar Bim, lo que da lugar a la apoptosis por la vía mitocondrial.*** En las respuestas inmunitarias normales, los linfocitos que responden reciben señales del TCR, coestimuladores y factores de crecimiento. Estas señales estimulan la expresión de proteínas antiapoptósicas de la familia del Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-$X_L$) y así impiden la apoptosis y promueven la supervivencia celular, el preludio necesario para su proliferación. Cuando los linfocitos T reconocen con avidez antígenos propios, pueden activar directamente Bim, que desencadena la muerte por la vía mitocondrial, como se describió antes. Al mismo tiempo, debido a la falta relativa de coestimulación y de factores de crecimiento, los miembros antiapoptósicos de la familia del Bcl-2, Bcl-2 y Bcl-$X_L$, se expresan en bajas cantidades y así no se contrarrestan las acciones de Bim, Bax y Bak.

  La vía mitocondrial de la apoptosis dependiente de Bim también participa en la selección negativa de linfocitos T autorreactivos en el timo (descrita antes) y en la fase de contracción (declinación) de las respuestas inmunitarias después de que se ha eliminado el antígeno iniciador (v. capítulo 9).

- ***El estímulo repetido de los linfocitos T da lugar a la coexpresión de receptores mortales y de sus ligandos, y su unión a los receptores mortales desencadena la muerte apoptósica.*** En los linfocitos T CD4$^+$, el receptor mortal más importante es **Fas (CD95)** y su ligando es el ligando de Fas (FasL). Fas es un miembro de la familia del receptor para el TNF y FasL es homólogo al TNF. Cuando los linfocitos T se activan de forma repetida, FasL se expresa en la superficie celular y se une al Fas de la superficie situado en los mismos linfocitos T o adyacentes. Esto activa una cascada de caspasas, que, al final, provocan la muerte apoptósica de las células. La misma vía de apoptosis puede participar en la eliminación de linfocitos B autorreactivos también en la periferia (se expone más adelante).

  Los ratones portadores de mutaciones homocigotas de los genes que codifican Fas o el ligando de Fas proporcionaron la primera prueba clara de que el fracaso de la muerte celular apoptósica da lugar a la autoinmunidad. Estos ratones presentan una enfermedad autoinmune sistémica con múltiples autoanticuerpos y nefritis, que se parece al lupus eritematoso sistémico humano (v. capítulo 19). La cepa de ratones lpr (por linfoproliferación) produce bajas cantidades de la proteína Fas y la cepa gld (por enfermedad linfoproliferativa generalizada) produce FasL con una mutación puntual que interfiere con su función transmisora de señales. Se cree que la causa de la autoinmunidad es la acumulación de linfocitos B y T cooperadores autorreactivos, debido a que no son eliminados por apoptosis en la periferia. Se han identificado niños con una enfermedad con un fenotipo similar que se ha visto que portaban mutaciones en el gen que codifica Fas o en los genes que codifican las proteínas de la vía mortal mediada por Fas. Esta enfermedad se llama **síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).**

#### *Tolerancia periférica en los linfocitos T CD8$^+$*

Gran parte de nuestro conocimiento sobre la tolerancia periférica del linfocito T se limita a los linfocitos T CD4$^+$, y se sabe menos sobre los mecanismos de tolerancia en los linfocitos T CD8$^+$ maduros. Es probable que si los linfocitos T CD8$^+$ reconozcan a los péptidos asociados a la clase I del MHC sin coestimulación ni ayuda del linfocito T, los linfocitos CD8$^+$ se hagan anérgicos. En esta situación, los linfocitos T CD8$^+$ se encontrarían con la señal 1 (antígeno) sin segundas señales, y el mecanismo de la anergia sería prácticamente el mismo que en los linfocitos T CD4$^+$. Los receptores inhibidores como PD-1 suprimen la activación de los linfocitos T CD8$^+$ y pueden participar en la terminación de sus respuestas, en un fenómeno denominado agotamiento (v. capítulo 11). Los linfocitos T CD25$^+$ reguladores pueden inhibir directamente la activación de los linfocitos T CD8$^+$ o suprimir los linfocitos T CD4$^+$ cooperadores necesarios para las respuestas de linfocitos T CD8$^+$ completas. Los linfocitos T CD8$^+$ que se exponen a elevadas concentraciones de antígenos propios también pueden sufrir una muerte celular apoptósica.

### Factores que determinan la tolerogenicidad de los antígenos propios

Estudios realizados en diversos modelos experimentales han mostrado que muchas características de los antígenos proteínicos determinan si estos antígenos inducirán la activación o la tolerancia del linfocito T (tabla 15-1). Los antígenos propios tienen varias propiedades que los hacen tolerógenos. Estos

**TABLA 15-1 Factores que determinan la inmunogenicidad y la tolerogenicidad de los antígenos proteínicos**

| Factor | Características que favorecen la estimulación de respuestas inmunitarias | Características que favorecen la tolerancia |
|---|---|---|
| Persistencia | Corta (eliminado por respuesta inmunitaria) | Prolongada |
| Portal de entrada; localización | Subcutánea, intradérmica; falta de órganos generadores | Intravenosa, mucosa; presencia en órganos generadores |
| Presencia de adyuvantes | Antígenos con adyuvantes: estimulan a los linfocitos T cooperadores | Antígenos sin adyuvantes: no inmunógenos o tolerógenos |
| Propiedades de células presentadoras de antígenos | Cantidades altas de coestimuladores | Cantidades bajas de coestimuladores y citocinas |

antígenos se expresan en los órganos linfáticos generadores, donde son reconocidos por linfocitos inmaduros. En los tejidos periféricos, los antígenos propios se unen a receptores para el antígeno de linfocitos específicos durante períodos prolongados y sin inflamación ni inmunidad innata.

***La naturaleza de la célula dendrítica que presenta los antígenos a los linfocitos T es un determinante importante de la respuesta consiguiente.*** Las células dendríticas que residen en los órganos linfáticos y en los tejidos extralinfáticos pueden presentar antígenos propios a los linfocitos T y mantener la tolerancia. Las células dendríticas tisulares están normalmente en un estado de reposo (inmaduras) y expresan pocos o ningún coestimulador. Tales APC pueden estar presentando constantemente antígenos propios sin proporcionar ninguna señal activadora, y los linfocitos T que reconocen estos antígenos se vuelven anérgicos o se diferencian en linfocitos T reguladores en lugar de en linfocitos efectores y memoria. Por el contrario, las células dendríticas que se activan por los microbios son las principales APC para el inicio de la respuesta de los linfocitos T (v. capítulo 6). Como expondremos más adelante, las infecciones y la inflamación locales activan a las células dendríticas residentes, lo que lleva a una mayor expresión de coestimuladores, a la rotura de la tolerancia y a reacciones autoinmunitarias frente a antígenos tisulares. Las características de las células dendríticas que las hacen tolerógenas no se han definido pero probablemente incluyan una baja expresión de coestimuladores. Hay un gran interés en la manipulación de las propiedades de las células dendríticas como una forma de potenciar o inhibir las respuestas inmunitarias con un propósito terapéutico.

Nuestro conocimiento de los mecanismos que ligan las señales que un linfocito T recibe en el momento del reconocimiento del antígeno con el destino de ese linfocito T sigue siendo incompleto. Estos conceptos se basan en gran medida en modelos experimentales en los que se administran antígenos a ratones o se producen por transgenes expresados en ratones. Uno de los desafíos continuos en este campo es definir los mecanismos por los que varios antígenos propios expresados normalmente inducen tolerancia, especialmente en los seres humanos.

## TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS B

La tolerancia de los linfocitos B es necesaria para mantener la falta de respuesta a antígenos propios independientes del timo, como los polisacáridos y los lípidos. La tolerancia del linfocito B también interviene en la evitación de respuestas de anticuerpos a antígenos proteínicos. Estudios experimentales han revelado múltiples mecanismos por los que el encuentro con antígenos propios puede abortar la maduración y activación del linfocito B.

### Tolerancia central de los linfocitos B

***Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea con afinidad alta cambian su especificidad o son eliminados.*** Los mecanismos de la tolerancia central del linfocito B se han establecido en modelos experimentales (fig. 15-9).

- ***Edición del receptor.*** Si los linfocitos B inmaduros reconocen antígenos propios que están presentes en una concentración alta en la médula ósea. y especialmente si el antígeno se muestra de una forma multivalente (p. ej., en superficies celulares), se entrecruzan muchos receptores para el antígeno en cada linfocito B, lo que envía señales intensas a las células. Como se comenta en el capítulo 8, una consecuencia de tales señales es que los linfocitos B reactivan sus genes *RAG1* y *RAG2* e inician una nueva ronda de recombinación VJ en el *locus* de la cadena ligera κ de inmunoglobulina (Ig). Un segmento $V_\kappa$ en sentido 5′ a la unidad $V_\kappa J_\kappa$ ya reordenada se une a un $J_\kappa$ situado en sentido 3′. Como resultado de ello, se elimina el exón $V_\kappa J_\kappa$ reordenado antes en el linfocito B inmaduro autorreactivo y se expresa una nueva cadena ligera de Ig, lo que crea un receptor del linfocito B con una nueva especificidad. Este proceso se llama **edición del receptor** (v. capítulo 8) y es un mecanismo importante de eliminación de la autorreactividad a partir del repertorio de linfocitos B maduros. Si el reordenamiento de la cadena ligera editada no es productivo, el reordenamiento puede proceder en el *locus* κ en el otro cromosoma y, si no es productivo, puede seguir el reordenamiento en los *loci* de la cadena ligera λ. Un linfocito B que exprese una cadena ligera λ es, con frecuencia, una célula que ha editado el receptor.
- ***Eliminación.*** Si la edición fracasa, los linfocitos B inmaduros pueden morir por apoptosis. Los mecanismos de eliminación no están bien definidos.
- ***Anergia.*** Si los linfocitos B en desarrollo reconocen antígenos propios débilmente (p. ej., si el antígeno es soluble y no entrecruza muchos receptores para el antígeno o si los receptores del linfocito B reconocen al antígeno con baja afinidad), las células pierden su capacidad de respuesta funcional (anérgica) y salen de la médula ósea en este estado refractario. La anergia se debe a una reducción de la expresión del receptor para el antígeno, así como a un bloqueo de las señales producidas por el receptor para el antígeno.

### Tolerancia periférica de los linfocitos B

***Los linfocitos B maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos sin linfocitos T cooperadores específicos pueden perder su capacidad de respuesta funcional o morir por apoptosis*** (fig. 15-10). Las señales de los linfocitos T

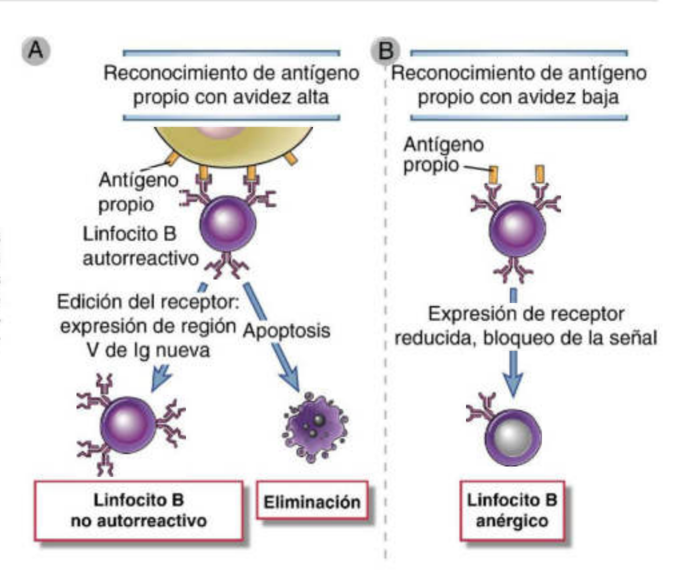



**FIGURA 15-9 Tolerancia central en los linfocitos B.** Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea con avidez alta (p. ej., series multivalentes de antígenos situados en las células) mueren por apoptosis o cambian la especificidad de sus receptores para el antígeno (edición del receptor). El reconocimiento débil de antígenos propios en la médula ósea puede conducir a la anergia (inactivación funcional) de los linfocitos B.

cooperadores pueden faltar si estos linfocitos T se han eliminado o son anérgicos, o si los antígenos propios son antígenos no proteínicos. Dado que los antígenos propios no suelen desencadenar respuestas inmunitarias innatas, los linfocitos B no se activarán a través de los receptores para el complemento ni los receptores de reconocimiento del patrón. De este modo, como en los linfocitos T, el reconocimiento del antígeno sin estímulos adicionales da lugar a la tolerancia. Los mecanismos de la tolerancia periférica también eliminan clones de linfocitos B autorreactivos que pueden generarse como una consecuencia no deseada de la mutación somática en los centros germinales.

- ***Anergia y eliminación.*** Algunos linfocitos B autorreactivos que son estimulados repetidamente por antígenos propios pierden su capacidad de respuesta ante una activación adicional. Estas células requieren cantidades elevadas del factor de crecimiento BAFF/BLys para su supervivencia (v. capítulo 11) y no pueden competir eficientemente con los linfocitos B vírgenes normales menos dependientes del BAFF para su supervivencia en los folículos linfáticos. Como resultado de ello, los linfocitos B que se han encontrado con antígenos propios tienen una vida acortada y son eliminados con mayor rapidez que las células que no han reconocido antígenos propios. Los linfocitos B que se unen con avidez alta a antígenos propios en la periferia pueden sufrir una muerte apoptósica por la vía mitocondrial.

  La elevada mutación somática de los genes de Ig que se produce en los centros germinales tiene el riesgo de generar linfocitos B autorreactivos (v. capítulo 12). Estos linfocitos B pueden ser eliminados de forma activa por la interacción del FasL situado en los linfocitos T cooperadores con el Fas situado en los linfocitos B activados. La misma interacción se describió antes como un mecanismo de muerte de los linfocitos T autorreactivos. El fallo de esta vía de tolerancia del linfocito B periférico puede contribuir a la autoinmunidad causada por las mutaciones de los genes *Fas* y *FasL* en los ratones y en los pacientes con el síndrome linfoproliferativo autoinmune, referido antes.
- ***Señales de los receptores inhibidores.*** Los linfocitos B que reconocen antígenos propios con afinidad baja pueden no responder por la unión de varios receptores inhibidores a sus ligandos. La función de estos receptores inhibidores es determinar un umbral para la activación del linfocito B, que permita las respuestas a los antígenos extraños con la ayuda del linfocito T, pero no las respuestas a antígenos propios. Este mecanismo de tolerancia periférica se reveló en estudios que mostraban que los ratones con defectos en la tirosina fosfatasa SHP-1, la tirosina cinasa Lyn y el receptor inhibidor CD22 sufrían autoinmunidad. Las estructuras ITIM de la cola citoplásmica del CD22 son fosforiladas por Lyn, y este receptor inhibidor recluta entonces SHP-1, lo que atenúa las señales producidas por el receptor del linfocito B.

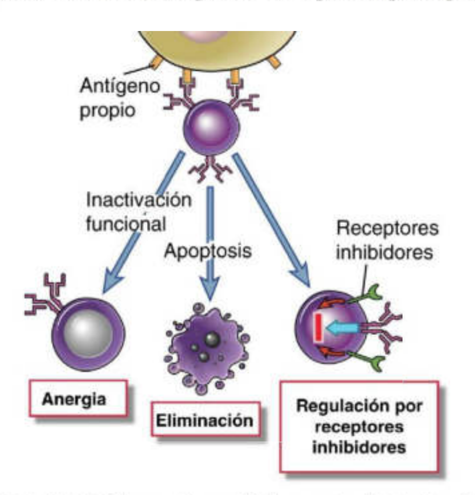



**FIGURA 15-10 Tolerancia periférica en los linfocitos B.** Los linfocitos B que se encuentran con antígenos propios en los tejidos periféricos se hacen anérgicos o mueren por apoptosis. En algunas situaciones, el reconocimiento de antígenos propios puede activar receptores inhibidores que impiden la activación del linfocito B.

Sin embargo, no se sabe cuándo los receptores inhibidores como el CD22 están unidos a sus ligandos y cuáles reconoce.

Se ha aprendido mucho sobre los mecanismos de tolerancia en los linfocitos T y B, en gran parte mediante el uso de modelos animales como ratones con modificaciones génicas. La aplicación de este conocimiento al entendimiento de los mecanismos de tolerancia a diferentes antígenos propios en sujetos normales y a la definición de por qué la tolerancia fracasa, dando lugar a enfermedades autoinmunes, es un tema de investigación activa.

## TOLERANCIA INDUCIDA POR ANTÍGENOS PROTEÍNICOS EXTRAÑOS

***Los antígenos extraños pueden administrarse de forma que induzcan preferentemente tolerancia en lugar de respuestas inmunitarias.*** El conocimiento de cómo inducir tolerancia mediante la administración del antígeno es la clave para inducir tolerancia específica frente a un antígeno como estrategia terapéutica en las enfermedades inmunitarias. En general, los antígenos proteínicos administrados por vía subcutánea con adyuvantes favorecen la inmunidad, mientras que las dosis altas de antígenos administrados sin adyuvantes tienden a inducir tolerancia. La razón probable de ello es que los adyuvantes estimulan respuestas inmunitarias innatas y la expresión de coestimuladores en las APC y, sin estas segundas señales, los linfocitos T que reconocen al antígeno pueden hacerse anérgicos o morir, o pueden diferenciarse en linfocitos reguladores. Muchas otras características de los antígenos y cómo se administren pueden influir en el equilibrio entre la inmunidad y la tolerancia (v. tabla 15-1).

La administración oral de un antígeno proteínico lleva a menudo a la supresión de las respuestas inmunitarias humorales y celulares sistémicas a la inmunización con el mismo antígeno. Este fenómeno, llamado **tolerancia oral,** se expuso en el capítulo 14.

## MECANISMOS DE LA AUTOINMUNIDAD

La posibilidad de que el sistema inmunitario de un sujeto pueda reaccionar contra antígenos análogos y causar una lesión tisular la advirtieron los inmunólogos en el momento en que se reconoció la especificidad del sistema inmunitario frente a los antígenos extraños. A principios del siglo xx, Paul Ehrlich acuñó la frase bastante melodramática *«horror autotoxicus»* para las reacciones inmunitarias perjudiciales («tóxicas») contra lo propio. La autoinmunidad es una causa importante de enfermedad en los seres humanos y se calcula que afecta al menos al 2-5% de la población estadounidense. El término *autoinmunidad* se usa a menudo de forma errónea para cualquier enfermedad en la que la lesión tisular se acompañe de reacciones inmunitarias, aunque sea difícil o imposible establecer la causalidad de las respuestas inmunitarias contra antígenos propios en estos trastornos. Como la inflamación es un componente destacado de estos trastornos, a veces se agrupan bajo el epígrafe de *enfermedades inflamatorias inmunitarias,* lo que no implica que la respuesta patológica se dirija contra antígenos propios (v. capítulo 19).

Las cuestiones fundamentales sobre la autoinmunidad son cómo la tolerancia frente a lo propio fracasa y cómo se activan los linfocitos autorreactivos. Las respuestas a estas cuestiones son necesarias para entender la etiología y la patogenia de las enfermedades autoinmunes, que constituyen un desafío importante para la inmunología. Nuestro conocimiento de la autoinmunidad ha mejorado mucho durante los últimos dos decenios, sobre todo debido al desarrollo de modelos animales informativos de estas enfermedades, la identificación de genes que pueden predisponer a la autoinmunidad y la mejora de los métodos para analizar las respuestas inmunitarias en los seres humanos. A partir de estudios sobre la autoinmunidad han surgido varios conceptos generales importantes.

***Los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la propensión génica y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y la lesión tisular local.*** Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección o la necrosis de los tejidos promueve la llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células, lo que provoca la lesión tisular (fig. 15-11). Las infecciones y la lesión tisular también pueden alterar la forma en que los antígenos propios se muestran al sistema inmunitario, lo que lleva al fracaso de la tolerancia frente a lo propio y a la activación de linfocitos autorreactivos. Las funciones de estos factores en el desarrollo de la autoinmunidad se expondrán más adelante. Otros factores como los cambios en el microbioma del anfitrión y las alteraciones epigénicas en las células inmunitarias pueden desempeñar funciones importantes en la patogenia, pero los estudios sobre estos temas están en sus comienzos.

### Características generales de las enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes tienen varias características generales que son relevantes para definir sus mecanismos subyacentes.

- ***Las enfermedades autoinmunes pueden ser sistémicas o específicas de órganos, dependiendo de la distribución de los autoantígenos que se reconozcan.*** Por ejemplo, la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de nucleoproteínas propias y anticuerpos específicos suele producir enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Por el contrario, los autoanticuerpos o las respuestas de linfocitos T contra antígenos propios con una distribución tisular restringida llevan a enfermedades específicas de órgano, como la miastenia grave, la diabetes del tipo 1 y la esclerosis múltiple.
- ***Varios mecanismos efectores son responsables de la lesión tisular en diferentes enfermedades autoinmunes.*** Estos mecanismos son los inmunocomplejos, los autoanticuerpos circulantes y los linfocitos T autorreactivos, y se expondrán en el capítulo 19. Las características clínicas y patológicas de las enfermedades las determina habitualmente la naturaleza de la respuesta autoinmunitaria dominante.
- ***Las enfermedades autoinmunes tienden a ser crónicas, progresivas y a perpetuarse a sí mismas.*** Las razones de estas características son que los antígenos propios que desencadenan estas reacciones son persistentes y, una vez que comienza la respuesta inmunitaria, se activan muchos mecanismos de amplificación que perpetúan la respuesta. Además, una respuesta iniciada contra un antígeno propio que daña los tejidos puede dar lugar a la liberación y alteración de otros antígenos tisulares, a la activación de linfocitos específicos frente a esos otros antígenos y a la exacerbación de la enfermedad. Este fenómeno se llama propagación del epítopo y puede explicar por qué una vez que se ha desarrollado una enfermedad autoinmune, puede prolongarse y perpetuarse.

**FIGURA 15-11 Mecanismos propuestos de autoinmunidad.** En este modelo propuesto de enfermedad autoinmune específica de órgano mediada por linfocitos T, varios *loci* génicos pueden conferir predisposición a la autoinmunidad, en parte por su influencia en el mantenimiento de la autotolerancia. Los desencadenantes ambientales, como las infecciones y otros estímulos inflamatorios, promueven la llegada de linfocitos a los tejidos y la activación de linfocitos T autorreactivos, lo que da lugar a una lesión tisular.



## Anomalías inmunitarias que conducen a la autoinmunidad

La autoinmunidad se debe a algunas combinaciones de tres aberraciones inmunitarias principales.

- ***Tolerancia o regulación defectuosas. El fallo de los mecanismos de autotolerancia en los linfocitos T o B, que conduce a un desequilibrio entre la activación y el control del linfocito, es la causa subyacente de todas las enfermedades autoinmunes.*** En todos los sujetos hay un potencial de autoinmunidad porque algunas de las especificidades que se generan de forma aleatoria de los clones de linfocitos en desarrollo pueden serlo frente a antígenos propios, y muchos antígenos propios son fácilmente accesibles a los linfocitos. Como se expuso antes, la tolerancia frente a los antígenos propios se mantiene normalmente por procesos de selección que impiden la maduración de algunos linfocitos específicos frente a antígenos propios y por mecanismos que inactivan o eliminan a los linfocitos autorreactivos que maduran. Puede perderse la autotolerancia si los linfocitos autorreactivos no se eliminan o inactivan durante o después de su maduración y si las APC se activan de modo que se presenten antígenos propios al sistema inmunitario de una manera inmunógena. Los modelos experimentales y estudios limitados realizados en seres humanos han demostrado que cualquiera de los siguientes mecanismos puede contribuir al fallo de la autotolerancia:
    - Defectos en la eliminación (selección negativa) de los linfocitos T o B o en la edición del receptor en los linfocitos B durante la maduración de estas células en los órganos linfáticos generadores.
    - Número y funciones defectuosos de los linfocitos T reguladores.
    - Apoptosis defectuosa de los linfocitos autorreactivos maduros.
    - Función inadecuada de los receptores inhibidores.
- ***Presentación anómala de antígenos propios.*** Las anomalías pueden consistir en una mayor expresión y persistencia de antígenos propios que normalmente se eliminan o en cambios estructurales de estos antígenos debidos a modificaciones enzimáticas o al estrés o la lesión celular. Si estos cambios llevan a que se muestren epítopos antigénicos que no se muestran normalmente, el sistema inmunitario puede no tolerar estos epítopos, lo que permite el desarrollo de respuestas contra lo propio.
- ***La inflamación o una respuesta inmunitaria innata inicial.*** Como hemos expuesto en capítulos previos, la respuesta inmunitaria innata es un fuerte estímulo para la posterior activación de los linfocitos y la generación de respuestas inmunitarias adaptativas. Las infecciones o la lesión celular pueden desencadenar reacciones inmunitarias innatas locales con inflamación. Estas pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad autoinmune, quizás al activar a las APC, lo que supera los mecanismos reguladores y da lugar a una activación excesiva del linfocito T.

Recientemente se ha prestado atención al papel de los linfocitos T en la autoinmunidad por dos razones principales. Primera, los linfocitos T cooperadores son los reguladores clave de todas las respuestas inmunitarias frente a las proteínas, y la mayoría de los antígenos propios implicados en las enfermedades autoinmunes son proteínas. Segunda, varias enfermedades autoinmunes están ligadas genéticamente al MHC (el complejo HLA en los seres humanos), y la función de las moléculas del MHC es presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T. El fallo de la autotolerancia en los linfocitos T puede dar lugar a enfermedades autoinmunes en las que el daño tisular se deba a reacciones inmunitarias mediadas por células. Las anomalías del linfocito T cooperador también pueden llevar a la producción de autoanticuerpos porque los linfocitos T cooperadores son necesarios para la producción de anticuerpos de afinidad alta frente a antígenos proteínicos.

En el siguiente apartado describiremos los principios generales de la patogenia de las enfermedades autoinmunes, con énfasis en los genes predisponentes, las infecciones y otros factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad. La patogenia y las características de algunas enfermedades autoinmunes ilustrativas se describirán en el capítulo 19.

## Base génica de la autoinmunidad

Desde los primeros estudios de las enfermedades autoinmunes en pacientes y animales experimentales se ha apreciado que estas enfermedades tienen un fuerte componente génico. Por ejemplo, la diabetes del tipo 1 muestra una concordancia del 35 al 50% en los gemelos homocigóticos y del 5 al 6% en los gemelos dicigóticos, y otras enfermedades autoinmunes muestran signos similares de una contribución génica. El análisis del ligamiento en familias, los estudios de asociación pangenómicos y la secuenciación a gran escala están revelando nueva información sobre los genes que pueden intervenir en el desarrollo de los trastornos autoinmunes e inflamatorios crónicos. A partir de estos estudios surgen varias características generales de la propensión génica.

***La mayoría de las enfermedades autoinmunes son rasgos poligénicos complejos, en los que los sujetos afectados heredan múltiples polimorfismos génicos que contribuyen a la propensión a la enfermedad, y estos genes actúan junto con los factores ambientales para provocar la enfermedad.*** Algunos de estos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunes, lo que señala que los genes causales influyen en los mecanismos generales de la regulación inmunitaria y de la tolerancia frente a lo propio. Otros *loci* se asocian a enfermedades particulares, lo que indica que pueden afectar a la lesión de un órgano o a linfocitos autorreactivos de especificidades particulares. Cada polimorfismo génico realiza una pequeña contribución al desarrollo de enfermedades autoinmunes particulares, y también se encuentra en sujetos sanos, pero con una menor frecuencia que en los pacientes con la enfermedad. Se ha propuesto que en un paciente individual tales polimorfismos se heredan juntos y son, en conjunto, responsables del desarrollo de la enfermedad. El conocimiento de la relación entre múltiples genes entre sí y con factores ambientales es uno de los desafíos continuos en este campo.

Aquí se describen los genes mejor caracterizados asociados a las enfermedades autoinmunes y nuestro conocimiento actual de cómo podrían contribuir a la pérdida de la tolerancia frente a lo propio.

**TABLA 15-2 Asociación de alelos del HLA a enfermedades autoinmunes**

| Enfermedad | Alelo del HLA | Razón de probabilidades[1] |
|---|---|---|
| Artritis reumatoide (Ac anti-CCP positivos)[2] | *DRB1*, un alelo de *EC*[3]<br>*DRB1*, dos alelos de *EC* | 4<br>12 |
| Diabetes del tipo 1 | Haplotipo *DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*<br>Haplotipo *DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302*<br>Heterocigotos *DRB1*0301/0401* | 4<br>8<br>35 |
| Esclerosis múltiple | *DRB1*1501* | 3 |
| Lupus eritematoso sistémico | *DRB1*0301*<br>*DRB1*1501* | 2<br>1.3 |
| Espondilitis anquilosante | *B*27* (sobre todo, *B*2705* y *B*2702*) | 100-200 |
| Enfermedad celíaca | Haplotipo *DQA1*0501-DQB1*0201* | 7 |

[1]La razón de probabilidades se aproxima a los valores de aumento del riesgo de la enfermedad asociada a la herencia de alelos del HLA particulares. Los datos proceden de poblaciones de origen europeo. Los alelos de genes del MHC individuales (p. ej., DRB1) están indicados por 4 números (p. ej., 0301), en función de la tipificación serológica y molecular.
[2]Ac anti-CCP, anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados cíclicos. Los datos proceden de pacientes que presentaban resultados positivos en la prueba de detección de estos anticuerpos en el suero.
[3]EC se refiere a epítopo compartido, llamado así porque los alelos de proclividad se sitúan en una región de la proteína DRB1 (posiciones 70-74) presente en alelos de *DRB1* múltiples.
(Por cortesía de la Dra. Michelle Fernando, Kings College, London.)

### *Asociación de alelos del MHC a la autoinmunidad*

***Entre los genes que se asocian a la autoinmunidad, las asociaciones más fuertes son con los genes del MHC.*** De hecho, en muchas enfermedades autoinmunes, como la diabetes del tipo 1, se han identificado 20 o 30 genes asociados a la enfermedad; en la mayoría de estas enfermedades, el *locus* del HLA contribuye solo a la mitad o más de la propensión génica. La tipificación del HLA en grandes grupos de pacientes con varias enfermedades autoinmunes ha mostrado que algunos alelos del HLA aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general. A partir de tales estudios, podemos calcular la *razón de probabilidades* del desarrollo de una enfermedad en sujetos que heredan varios alelos del HLA (referido a menudo como el riesgo relativo) (tabla 15-2). La más fuerte de tales asociaciones se da entre la espondilitis anquilosante, una enfermedad inflamatoria, probablemente autoinmune, de las articulaciones vertebrales y el alelo B27 de la clase I del HLA. Los sujetos que tienen el HLA-B27 poseen una probabilidad 100 veces mayor de sufrir espondilitis anquilosante que los que no lo tienen. No se conocen el mecanismo de esta enfermedad ni la base de su asociación al HLA-B27. La asociación de los alelos de la clase II del HLA-DR y del HLA-DQ a enfermedades autoinmunes ha recibido una gran atención, sobre todo porque las moléculas de la clase II del MHC participan en la selección y activación de los linfocitos T CD4⁺, y los linfocitos T CD4⁺ regulan las respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a antígenos proteínicos.

En la asociación entre los alelos del HLA y las enfermedades autoinmunes destacan varias características.

- Una asociación entre el HLA y la enfermedad puede identificarse mediante tipificación serológica de un *locus* del HLA, pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados al alelo tipificado y que se heredan juntos. Por ejemplo, los sujetos con un alelo del HLA-DR particular (por ejemplo, DR1) tienen más probabilidades de heredar un alelo particular del HLA-DQ (hipotéticamente DQ2) que la probabilidad de que estos alelos se hereden por separado y aleatoriamente (es decir, en equilibrio) en la población. Tal herencia es un ejemplo de desequilibrio del ligamiento génico. Puede encontrarse que una enfermedad se asocie al DR1 mediante la tipificación del HLA, pero la asociación causal puede ser, en realidad, con el DQ2 que se hereda a la vez. Este conocimiento ha subrayado la idea de los «haplotipos del HLA extendidos», que se refiere a grupos de genes ligados, tanto el HLA clásico como genes adyacentes diferentes al HLA, que tienden a heredarse juntos en una sola unidad.
- En muchas enfermedades autoinmunes, los polimorfismos de nucleótidos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos de la hendidura de unión a los péptidos de las moléculas del MHC. Esta observación no es sorprendente, porque los aminoácidos polimórficos de las moléculas del MHC se localizan dentro de las hendiduras y adyacentes a ellas, y la estructura de las hendiduras es el determinante clave de las dos funciones clave de las moléculas del MHC, es decir, la presentación del antígeno y el reconocimiento por los linfocitos T (v. capítulo 6).
- Las secuencias de HLA asociadas a la enfermedad se encuentran en sujetos sanos. De hecho, si a todos los sujetos que portan un alelo del HLA asociado a una enfermedad particular se les vigila de forma prospectiva, la mayoría nunca desarrollará la enfermedad. Por tanto, la expresión de un gen particular del HLA no es, por sí misma, la causa de ninguna enfermedad autoinmune, pero puede ser uno de los diversos factores que contribuya a la autoinmunidad.



Los mecanismos que subyacen a la asociación de alelos del HLA diferentes con varias enfermedades autoinmunes todavía no están claros. En las enfermedades en las que alelos del MHC particulares aumentan el riesgo de las mismas, la molécula del MHC asociada a la enfermedad puede presentar un péptido propio y activar los linfocitos T patogénicos, y esto se ha establecido en algunos casos. Cuando se demuestra que un alelo particular es protector, se supone que este alelo podría inducir la selección negativa de algunos linfocitos T en potencia patogénicos o podría promover el desarrollo de linfocitos T reguladores.

#### ***Polimorfismos en genes diferentes al HLA asociados a la autoinmunidad***

El análisis de ligamiento génico de enfermedades autoinmunes ha identificado algunos genes asociados a enfermedades y muchas regiones cromosómicas en las que se sospechó, pero no se estableció, la identidad de los genes asociados. La técnica de los estudios de asociación pangenómicos condujo a la posible identificación de polimorfismos (variantes) de nucleótidos de varios genes que se asociaron a enfermedades autoinmunes, y esto se ha extendido mucho con los métodos más recientes de secuenciación del genoma (tabla 15-3). Antes de exponer los genes que se han validado con mayor claridad, es importante resumir algunas de las características generales de estos genes.

**TABLA 15-3 Algunos polimorfismos génicos no ligados al HLA asociados con enfermedades autoinmunes**

| Gen de interés | Función | Enfermedades |
|---|---|---|
| **Genes implicados en la regulación inmunitaria** | | |
| *PTPN22* | Tirosina fosfatasa de proteína; intervención en señales de receptores de linfocitos T y B | AR, DT1, EII |
| *CD2/CD58* | Coestimulación de linfocitos T | AR, EM |
| *IL23R* | Componente de receptor para la IL-23; intervención en generación y mantenimiento de linfocitos $T_H$17 | EII, PS, EA |
| *IL10* | Reduce la expresión de coestimuladores, moléculas del MHC, IL-12 en células dendríticas; inhibe respuestas $T_H$1 | EII, LES, DT1 |
| *CTLA4* | Receptor inhibidor de linfocitos T, molécula efectora de linfocitos T reguladores | DT1, AR |
| *IL2/IL21* | Factores de crecimiento y diferenciación para los linfocitos T; la IL-2 participa en el mantenimiento de Treg funcionales | EII, ECe, AR, DT1, EM |
| *IL12B* | Subunidad p40 de IL-12 (citocina inductora de $T_H$1) e IL-23 (citocina inductora de $T_H$17) | EII, PS |
| *BLK* | Tirosina cinasa de linfocito B, implicada en la activación del linfocito B | LES, AR |
| *IL2RA* | Cadena α del receptor para la IL-2 (CD25); intervención en la activación del linfocito T y en el mantenimiento de los linfocitos T reguladores | EM, DT1 |
| **Genes implicados en las respuestas a los microbios** | | |
| *NOD2* | Detector citoplásmico de bacterias | EII |
| *ATG16* | Autofagia (destrucción de microbios, mantenimiento de la integridad de la célula epitelial) | EII |
| *IRF5, IFIH1* | Respuestas con interferón del tipo I a virus | LES |

*AR*, artritis reumatoide; *DT1*, diabetes del tipo 1; *EA*, espondilitis anquilosante; *ECe*, enfermedades celíacas; *EII*, enfermedad inflamatoria intestinal; *EM*, esclerosis múltiple; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *PS*, psoriasis.
Datos tomados de Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 140:791-797, 2010, con autorización del editor.

- Es probable que las combinaciones de múltiples polimorfismos génicos heredados con factores ambientales induzca las anomalías inmunitarias que llevan a la autoinmunidad. Hay, no obstante, ejemplos de infrecuentes variantes génicas que realizan contribuciones individuales mucho mayores a enfermedades particulares.
- Muchos polimorfismos asociados a varias enfermedades autoinmunes se dan en genes que influyen en el desarrollo y la regulación de las respuestas inmunitarias. Aunque esta conclusión parecía predecible, ha reforzado la utilidad de los métodos utilizados para identificar los genes asociados a enfermedades.
- Diferentes polimorfismos pueden proteger contra el desarrollo de la enfermedad o aumentar la incidencia de la enfermedad. Los métodos estadísticos utilizados para los estudios de asociación pangenómicos han revelado los dos tipos de asociaciones.
- Los polimorfismos asociados a enfermedades se localizan, a menudo, en regiones de los genes no codificadoras. Esto indica que muchos de los polimorfismos pueden afectar a la expresión de las proteínas codificadas.

**TABLA 15-4 Ejemplos de mutaciones monogénicas que causan enfermedades autoinmunes**

| Gen | Fenotipo de ratón mutante o con genes anulados | Mecanismo de fallo de la tolerancia | ¿Enfermedad humana? |
|---|---|---|---|
| *AIRE* | Destrucción de órganos endocrinos por anticuerpos, linfocitos | Fallo de la tolerancia central | Síndrome poliendocrino autoinmune (APS) |
| *C4* | LES | Eliminación defectuosa de inmunocomplejos; fracaso de la tolerancia del linfocito B | LES |
| *CTLA4* | Linfoproliferación; el linfocito T infiltra múltiples órganos, especialmente el corazón; mortal en 3-4 semanas | Fracaso de la anergia en linfocitos T $CD4^+$; función defectuosa de linfocitos T reguladores | Polimorfismos del CTLA-4 asociados a varias enfermedades autoinmunes |
| *FAS/FASL* | Anti-ADN y otros autoanticuerpos; nefritis por inmunocomplejos; artritis; linfoproliferación | Eliminación defectuosa de linfocitos B autorreactivos anérgicos; menor eliminación de linfocitos T $CD4^+$ maduros | Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) |
| *FOXP3* | Infiltrados linfocíticos multisistémicos, inanición | Deficiencia de linfocitos T reguladores funcionales | IPEX |
| *IL2, IL2Rα/β* | Enfermedad inflamatoria intestinal; autoanticuerpos antieritrocitos y anti-ADN | Desarrollo, supervivencia o función defectuosos de linfocitos T reguladores | Ninguna conocida |
| *SHP1* | Múltiples autoanticuerpos | Fallo en la inhibición de los linfocitos B | Ninguna conocida |

*AIRE*, gen regulador autoinmunitario; *IL-2*, interleucina 2; *IPEX*, síndrome con alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *SHP-1*, fosfatasa 1 con dominio SH2.

Algunos de los genes asociados a enfermedades autoinmunes humanas, que se han definido por medio de análisis de ligamiento génico, estudios de asociación pangenómicos y secuencia del genoma completo, se describen brevemente a continuación.

- ***PTPN22.*** Una variante de la tirosina fosfatasa PTPN22, que sustituye una arginina en la posición 620 por un triptófano, se asocia a la artritis reumatoide, la diabetes del tipo 1, la tiroiditis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes. La variante asociada a la enfermedad produce alteraciones complejas en las señales en múltiples poblaciones de células inmunitarias. Se desconoce cómo estos cambios conducen de forma precisa a la autoinmunidad.
- ***NOD2.*** Los polimorfismos de este gen se asocian a la enfermedad de Crohn, un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. El NOD2 es un detector citoplásmico de los peptidoglucanos bacterianos (v. capítulo 4) y se expresa en múltiples tipos celulares, como las células epiteliales intestinales. Se cree que el polimorfismo asociado a la enfermedad reduce la función de NOD2, que no puede proporcionar una defensa eficaz contra ciertos microbios intestinales. Como resultado de ello, estos microbios son capaces de atravesar el epitelio e inician una reacción inflamatoria crónica en la pared intestinal, que es la principal característica de la enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 14).
- ***Insulina.*** Los polimorfismos en el gen de la insulina que codifican números variables de secuencias repetidas se asocian a la diabetes del tipo 1. Estos polimorfismos pueden afectar a la expresión tímica de insulina. Se cree que, si la proteína se expresa en bajas cantidades en el timo debido a polimorfismos génicos, los linfocitos T específicos frente a la insulina en desarrollo pueden no sufrir la selección negativa. Estas células sobreviven en el repertorio inmunitario maduro y son capaces de atacar a las células β del islote productoras de insulina y causar diabetes.
- ***CD25.*** Los polimorfismos que afectan a la expresión o la función del CD25, la cadena α del receptor para la IL-2, se asocian a la esclerosis múltiple, la diabetes del tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes. Estos cambios en el CD25 afectan probablemente a la generación o función de los linfocitos T reguladores, aunque no hay pruebas definitivas de que haya un nexo causal entre la anomalía en el CD25, los defectos en los linfocitos T reguladores y las enfermedades autoinmunes.
- ***Receptor para la IL-23 (IL-23R).*** Algunos polimorfismos en el receptor para la IL-23 se asocian a una mayor propensión a la enfermedad inflamatoria intestinal y a la enfermedad cutánea psoriasis, mientras que otros polimorfismos protegen contra el desarrollo de estas enfermedades. La IL-23 es una de las citocinas implicadas en el desarrollo de los linfocitos $T_H17$ que inducen las reacciones inflamatorias (v. capítulo 10).
- ***ATG16L1.*** Un polimorfismo con pérdida de función en este gen que sustituye una alanina en la posición 300 por una treonina se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal. ATG16L1 es una familia de proteínas implicada en la autofagia, una respuesta celular a la infección, la privación de nutrientes y otras formas de estrés. En este proceso, la célula estresada se come sus propios orgánulos para proporcionar sustrato para la generación de energía y el metabolismo o una célula infectada captura microbios intracelulares y los dirige a los lisosomas. La autofagia podría intervenir en el mantenimiento de células epiteliales intestinales intactas o la destrucción de microbios que hayan entrado en el citoplasma. Es también un mecanismo de transporte del contenido citosólico a la vía de la clase II del MHC en las células presentadoras de antígenos. Un alelo de proclividad de *ATG16L1* codifica una proteína que se destruye más rápidamente en condiciones de estrés, y esto da lugar a una eliminación autofágica defectuosa de los microbios intracelulares. Se desconoce cómo este polimorfismo contribuye a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Aunque se han descrito muchas asociaciones génicas a las enfermedades autoinmunes, un desafío continuo es correlacionar los polimorfismos génicos con la patogenia de las enfermedades. También es posible que los cambios epigénicos puedan regular la expresión génica y así contribuir al inicio de la enfermedad. Aún no se ha establecido esta posibilidad.

### *Alteraciones monogénicas (mendelianas) que causan autoinmunidad*

***Los estudios con modelos murinos y pacientes han identificado varios genes que influyen mucho en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios*** (tabla 15-4). Al contrario que los polimorfismos complejos descritos antes, estos defectos monogénicos son ejemplos de trastornos mendelianos en los que la mutación es rara pero tiene una penetrancia elevada, de forma que la mayoría de los sujetos portadores de la mutación están afectados. Muchos de estos genes se mencionaron antes en este capítulo, cuando expusimos los mecanismos de tolerancia frente a lo propio. Aunque estos genes se asocian a enfermedades autoinmunes raras, su identificación ha proporcionado información valiosa sobre la importancia de varias vías moleculares en el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio. Genes conocidos contribuyen a los mecanismos establecidos de tolerancia central *(AIRE)*, la generación de linfocitos T reguladores *(FoxP3, IL2, IL2R)*, la anergia y la función de los linfocitos T reguladores *(CTLA4)*, y la eliminación de los linfocitos T y B periféricos *(Fas, FasL)*. Aquí describiremos otros dos genes que se asocian a enfermedades autoinmunes en los seres humanos.

- ***Genes que codifican las proteínas del complemento.*** Las deficiencias génicas de varias proteínas del complemento, incluidos el C1q, el C2 y el C4 (v. capítulo 13), se asocian a enfermedades autoinmunes lúpicas. El mecanismo propuesto de esta asociación es que la activación del complemento promueve la eliminación de inmunocomplejos circulantes y cuerpos celulares apoptósicos y, sin las proteínas del complemento, estos complejos se acumulan en la sangre y se depositan en los tejidos, y los antígenos de las células muertas persisten.
- ***FcγRIIB.*** Un polimorfismo que altere una isoleucina a una treonina en el dominio transmembranario de este receptor inhibidor para el Fc (v. capítulo 12) reduce las señales inhibidoras y se asocia al LES en los seres humanos. La eliminación génica de este receptor en los ratones provoca una enfermedad autoinmune lúpica. El probable mecanismo de la enfermedad es la falta de inhibición por retroalimentación mediada por anticuerpos de los linfocitos B.

## Papel de las infecciones en la autoinmunidad

***Las infecciones víricas y bacterianas pueden contribuir al desarrollo y la exacerbación de la autoinmunidad.*** En los pacientes y en algunos modelos animales, el comienzo de las enfermedades autoinmunes se asocia a menudo a infecciones o viene precedido por ellas. En la mayoría de estos casos, el microorganismo infeccioso no está presente en las lesiones y no es siquiera detectable en el sujeto cuando surge la autoinmunidad. Por tanto, las lesiones de la autoinmunidad no se deben al propio microorganismo infeccioso, sino a las respuestas inmunitarias del anfitrión que el microbio pueda inducir o regular de forma anómala.

Las infecciones pueden promover el desarrollo de la autoinmunidad por dos mecanismos principales (fig. 15-12).

- Las infecciones de tejidos particulares pueden inducir respuestas inmunitarias innatas locales que reclutan leucocitos en los tejidos y dan lugar a la activación de las APC tisulares. Estas APC comienzan a expresar coestimuladores y secretan citocinas activadoras del linfocito T, lo que rompe la tolerancia del linfocito T. De este modo, la infección provoca la activación de linfocitos T que no son específicos frente al microorganismo infeccioso; este tipo de respuesta se llama **activación por vecindad.** La importancia de la expresión aberrante de los coestimuladores la indican pruebas experimentales de que la inmunización de ratones con antígenos propios junto con adyuvantes fuertes (que imitan a los microbios) da lugar al fracaso de la tolerancia frente a lo propio y al desarrollo de la enfermedad autoinmune. En otros modelos experimentales, los antígenos víricos expresados en tejidos como las células β de los islotes inducen la tolerancia del linfocito T, pero las infecciones sistémicas de los ratones con el virus provocan el fracaso de la tolerancia y la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina.

  Los microbios también pueden unirse a receptores del tipo *toll* (TLR) situados en las células dendríticas, lo que lleva a la producción de citocinas activadoras del linfocito y, en los linfocitos B autorreactivos, a la producción de autoanticuerpos. En modelos murinos de LES se ha demostrado la participación de las señales del TLR en la autoinmunidad.
- Los microbios infecciosos pueden contener antígenos que muestran reactividad cruzada con los antígenos propios, de manera que las respuestas inmunitarias a los microbios pueden dar lugar a reacciones contra los antígenos propios. Este fenómeno se llama **mimetismo molecular,** porque los antígenos del microbio muestran reactividad cruzada con antígenos propios o los imitan. Un ejemplo de una reactividad cruzada inmunitaria entre antígenos microbianos y propios es la fiebre reumática, que aparece después de infecciones estreptocócicas y se debe a anticuerpos antiestreptocócicos que reaccionan de forma cruzada con proteínas miocárdicas. Estos anticuerpos se depositan en el corazón y producen una miocarditis. La secuenciación molecular ha revelado la homología de numerosos segmentos cortos entre las proteínas miocárdicas y la proteína estreptocócica. Sin embargo, el significado de las homologías limitadas entre los antígenos microbianos y propios en enfermedades autoinmunes frecuentes no se ha determinado aún.

***Algunas infecciones pueden proteger contra el desarrollo de la autoinmunidad.*** Los estudios epidemiológicos inducen a pensar que la reducción de las infecciones aumenta la incidencia de diabetes del tipo 1 y de esclerosis múltiple, y estudios experimentales muestran que la diabetes en los ratones NOD se retrasa mucho si se infecta a los ratones. Parece paradójico que las infecciones puedan ser desencadenantes de la autoinmunidad y también inhibir las enfermedades autoinmunes. Se desconoce cómo pueden reducir la incidencia de enfermedades autoinmunes.

***El microbioma intestinal y cutáneo puede influir en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.*** Como expondremos en el capítulo 14, hay un gran interés en la idea de que los seres humanos están colonizados por microbios comensales que ejercen efectos significativos sobre la maduración y activación del sistema inmunitario. No es sorprendente que las alteraciones del microbioma influyan también en la incidencia y gravedad de las enfermedades autoinmunes en modelos experimentales. Es un tema de gran interés el de cómo explotar esta idea para tratar la autoinmunidad.

## Otros factores en la autoinmunidad

El desarrollo de la autoinmunidad se relaciona con varios factores además de los genes predisponentes y las infecciones.

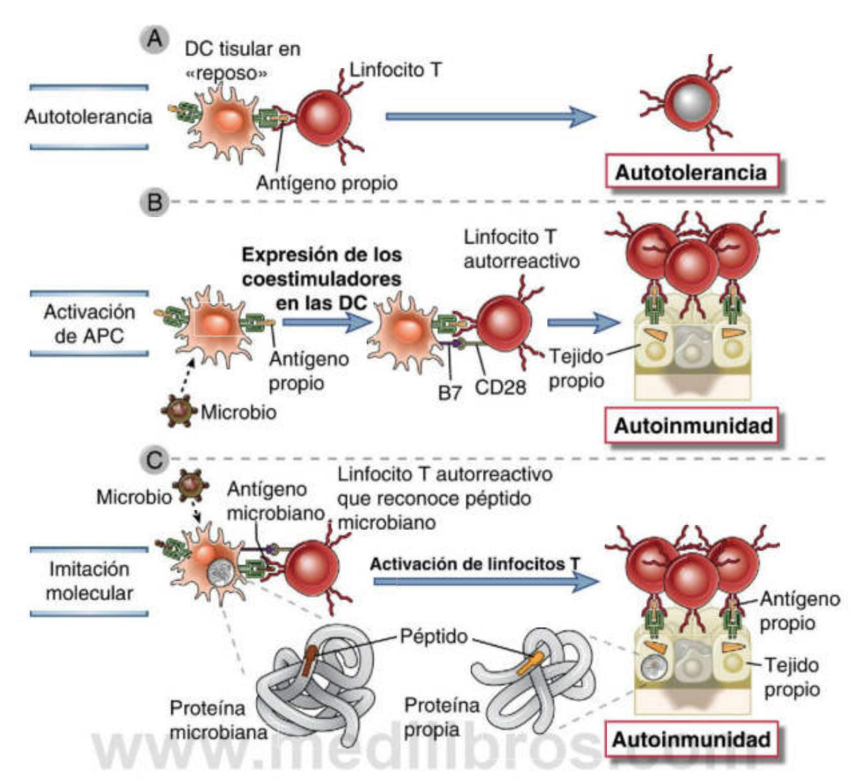





**FIGURA 15-12 Papel de las infecciones en el desarrollo de la autoinmunidad. A.** El encuentro de un linfocito T maduro autorreactivo con un antígeno propio presentado por una célula presentadora de antígenos (APC) tisular en reposo, deficiente en coestimuladores, da lugar normalmente a la tolerancia periférica por anergia. (No se muestran otros posibles mecanismos de tolerancia frente a lo propio.) **B.** Los microbios pueden activar las APC para expresar coestimuladores y, cuando estas APC presentan antígenos propios, los linfocitos T autorreactivos se activan en lugar de volverse tolerantes. **C.** Algunos antígenos microbianos pueden presentar reactividad cruzada con antígenos propios (imitación molecular). Por tanto, las respuestas inmunitarias iniciadas por los microbios pueden activar los linfocitos T específicos frente a antígenos propios. *DC,* célula dendrítica.

- ***Las alteraciones anatómicas en los tejidos, causadas por la inflamación (posiblemente secundaria a las infecciones), la lesión isquémica o el traumatismo, pueden provocar la exposición de antígenos propios que normalmente están ocultos al sistema inmunitario.*** Estos antígenos secuestrados pueden no haber inducido tolerancia frente a lo propio. Por tanto, si se liberan antígenos propios que antes estaban ocultos, pueden interactuar con linfocitos inmunocompetentes e inducir respuestas inmunitarias específicas. Ejemplos de antígenos secuestrados en zonas anatómicas son las proteínas intraoculares y el esperma. Se cree que la uveítis y la orquitis postraumáticas se deben a respuestas autoinmunitarias contra antígenos propios que se liberan de sus localizaciones normales por traumatismos.
- ***Las influencias hormonales desempeñan cierto papel en algunas enfermedades autoinmunes.*** Muchas enfermedades autoinmunes tienen una mayor incidencia en mujeres que en hombres. Por ejemplo, el LES afecta a las mujeres unas 10 veces más que a los varones. La enfermedad similar al LES de los ratones (NZB × NZW)$F_1$ surge solo en las hembras y se retrasa con un tratamiento andrógeno. Se desconoce si este predominio se debe a la influencia de las hormonas sexuales o a otros factores relacionados con el sexo.

Las enfermedades autoinmunes se encuentran entre los problemas científicos y clínicos más desafiantes en la inmunología. El conocimiento actual de los mecanismos patogénicos sigue siendo incompleto, de manera que las teorías y la hipótesis continúan superando a los hechos. La aplicación de nuevos avances técnicos y la rápida mejora del conocimiento de la tolerancia frente a lo propio conducirán deseablemente a obtener respuestas más claras y más definitivas a los enigmas de la autoinmunidad.

## RESUMEN

- La tolerancia inmunitaria es la falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición de los linfocitos específicos a ese antígeno. La tolerancia a los antígenos propios es una propiedad fundamental del sistema inmunitario normal, y el fracaso de la tolerancia frente a lo propio lleva a las enfermedades autoinmunes. Los antígenos pueden administrarse de formas que induzcan tolerancia en lugar de inmunidad, y esto puede explotarse para prevenir y tratar el rechazo del trasplante y las enfermedades autoinmunes y alérgicas.

- La tolerancia central se induce en los órganos linfáticos generadores (timo y médula ósea) cuando los linfocitos inmaduros se encuentran con antígenos propios presentes en estos órganos. La tolerancia periférica se produce cuando linfocitos maduros reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos en condiciones particulares.
- En los linfocitos T, la tolerancia central se produce cuando timocitos inmaduros con receptores de afinidad alta frente a antígenos propios reconocen estos antígenos en el timo. Algunos linfocitos inmaduros T que se encuentran con antígenos propios en el timo mueren (selección negativa) y otros evolucionan a linfocitos T reguladores $FoxP3^+$, que controlan las respuestas frente a los antígenos propios en los tejidos periféricos.
- Varios mecanismos son responsables de la tolerancia periférica en los linfocitos T maduros. En los linfocitos T $CD4^+$, la anergia la induce el reconocimiento del antígeno sin la coestimulación adecuada o por la unión a su ligando de los receptores inhibidores, como el CTLA-4 y el PD-1. Los linfocitos T reguladores inhiben las respuestas inmunitarias por múltiples mecanismos. Los linfocitos T que se encuentran con antígenos propios sin otros estímulos o que son estimulados de forma repetida pueden morir por apoptosis.
- En los linfocitos B, la tolerancia central se induce cuando los linfocitos B inmaduros reconocen antígenos multivalentes propios en la médula ósea. El resultado es la adquisición de una nueva especificidad, llamada edición del receptor, o la muerte apoptósica de los linfocitos B inmaduros. Los linfocitos B maduros que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda del linfocito T pueden volverse anérgicos y finalmente morir por apoptosis o perder su capacidad de respuesta funcional debido a la activación de sus receptores inhibidores.
- La autoinmunidad se debe a un fracaso de la tolerancia frente a lo propio. Las reacciones autoinmunitarias pueden desencadenarlas estímulos ambientales, como las infecciones, en los sujetos con predisposición genética.
- La mayoría de las enfermedades autoinmunes son poligénicas y numerosos genes predisponentes contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La mayor contribución viene de los genes del MHC; se cree que otros genes influyen en la selección o regulación de los linfocitos autorreactivos.
- Las infecciones pueden predisponer a la autoinmunidad por varios mecanismos, como la mayor expresión de coestimuladores en los tejidos y las reacciones cruzadas entre antígenos microbianos y antígenos propios. Algunas infecciones pueden proteger a los sujetos de la autoinmunidad por mecanismos desconocidos.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Tolerancia inmunitaria, mecanismos generales

Baxter AG, Hodgkin PD: Activation rules: the two-signal theories of immune activation, *Nature Reviews Immunology* 2:439-446, 2002.

Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG: Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity, *Nature* 435:590-597, 2005.

Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance, *Nature Immunology* 11:21-27, 2010.

Parish IA, Heath WR: Too dangerous to ignore: self-tolerance and the control of ignorant autoreactive T cells, *Immunology Cell Biology* 86: 146-152, 2008.

Probst HC, Muth S, Schild H: Regulation of tolerogenic function of steady-state DCs, *European Journal of Immunology* 44:927-933, 2014.

Redmond WL, Sherman LA: Peripheral tolerance of CD8 T lymphocytes, *Immunity* 22:275-284, 2005.

Schwartz RH: Historical overview of immunological tolerance, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4, 2012.

Shlomchik MJ: Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation, *Immunity* 28:18-28, 2008.

Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC: Tolerogenic dendritic cells, *Annual Review of Immunology* 21:685-711, 2003.

Von Boehmer H, Melchers F: Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease, *Nature Immunology* 11:14-20, 2010.

### Tolerancia central

Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC: Central tolerance: learning self-control in the thymus, *Nature Reviews Immunology* 5:772-782, 2005.

Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance, *Annual Review of Immunology* 24:571-606, 2006.

Laan M, Peterson P: The many faces of Aire in central tolerance, *Frontiers in Immunology* 4:1-6, 2013.

Mathis D, Benoist C: Aire, *Annual Review of Immunology* 27:287-312, 2009.

Nemazee D: Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance, *Nature Reviews Immunology* 6:728-740, 2006.

### Anergia; receptores inhibidores

Mueller DL: E3 ubiquitin ligases as T cell anergy factors, *Nature Immunology* 5:883-890, 2004.

Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T: A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical applications, *Nature Immunology* 14:1212-1218, 2013.

Walker LS, Sansom DM: The emerging role of CTLA-4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses, *Nature Reviews Immunology* 11:852-863, 2011.

Wells AD: New insights into the molecular basis of T cell anergy: anergy factors, avoidance sensors, and epigenetic imprinting, *Journal of Immunology* 182:7331-7341, 2009.

### Apoptosis

Bidere N, Su HC, Lenardo MJ: Genetic disorders of programmed cell death in the immune system, *Annual Review of Immunology* 24:321-352, 2006.

Griffith TS, Ferguson TA: Cell death in the maintenance and abrogation of tolerance: the five Ws of dying cells, *Immunity* 35:456-466, 2011.

Strasser A, Jost PJ, Nagata S: The many roles of FAS receptor signaling in the immune system, *Immunity* 30:321-326, 2009.

Strasser A, Puthalakath H, O'Reilly LA, Bouillet P: What do we know about the mechanisms of elimination of autoreactive T and B cells and what challenges remain, *Immunology and Cell Biology* 86:57-66, 2008.

### Linfocitos T reguladores

Bilate AM, Lafaille JJ: Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance, *Annual Review of Immunology* 30:733-758, 2012.

Burzyn D, Benoist C, Mathis D: Regulatory T cells in nonlymphoid tissues, *Nature Immunology* 14:1007-1013, 2013.

Campbell DJ, Koch MA: Phenotypic and functional specialization of $FoxP3^+$ regulatory T cells, *Nature Reviews Immunology* 11:119-130, 2011.

Curotto MA, Lafaille JL: Natural and adaptive $Foxp3^+$ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 30:626-635, 2009.

Hsieh C-S, Lee M-H, Lio C-WJ: Selection of regulatory T cells in the thymus, *Nature Reviews Immunology* 12:157-167, 2012.

Josefowicz SZ, Lu L-F, Rudensky Y: Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function, *Annual Review of Immunology* 30:531-564, 2012.

Li MO, Flavell RA: TGF-β: a master of all T cell trades, *Cell* 134:392-404, 2008.

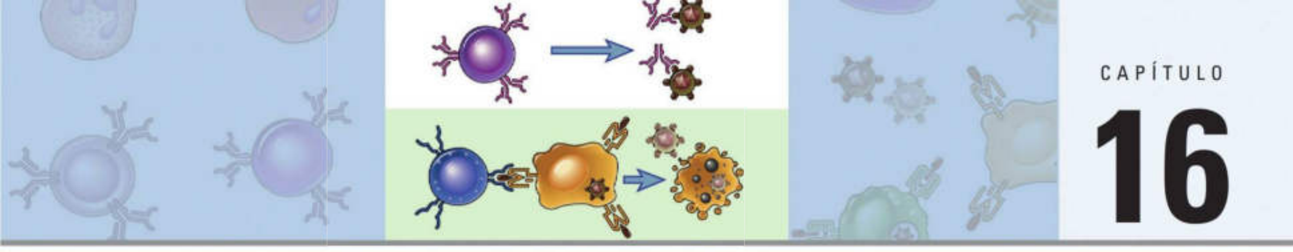
Liston A, Gray DHD: Homeostatic control of regulatory T cell diversity, *Nature Reviews Immunology* 14:154-165, 2014.
Liston A, Piccirillo CA: Developmental plasticity of murine and human Foxp3+ regulatory T cells, *Advances in Immunology* 119:85-106, 2013.
Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38:414-423, 2013.
Riley JL, June CH, Blazar BR: Human T regulatory cell therapy: take a billion or so and call me in the morning, *Immunity* 30:656-665, 2009.
Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system, *Nature Reviews Immunology* 10:490-500, 2010.
Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M: Regulatory T cells and immune tolerance, *Cell* 133:775-787, 2008.
Tang Q, Bluestone JA: The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation, *Nature Immunology* 9:239-244, 2008.
Wing K, Sakaguchi S: Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity, *Nature Immunology* 11:7-13, 2010.
Ziegler SF: FoxP3: of mice and men, *Annual Review of Immunology* 6:209-226, 2006.

## Mecanismos de la autoinmunidad: genética

Cheng MH, Anderson MS: Monogenic autoimmunity, *Annual Review of Immunology* 30:393-427, 2012.
Deitiker P, Atassi MZ: Non-MHC genes linked to autoimmune disease, *Crticial Reviews of Immunology* 32:193-285, 2012.
Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, Vyse TJ, Rioux JD: Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis, *PLoS Genetics* 4, 2008, e1000024.
Gregersen PK, Olsson LM: Recent advances in the genetics of autoimmune disease, *Annual Review of Immunology* 27:363-391, 2009.
Pascual V, Chaussubel D, Banchereau J: A genomic approach to human autoimmune diseases, *Annual Review of Immunology* 28:535-571, 2010.
Voight BF, Cotsapas C: Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity, *Current Opinion in Immunology* 24:552-557, 2012.
Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity, *Cell* 140:791-797, 2010.

## Mecanismos de la autoinmunidad: factores ambientales

Belkaid Y, Hand TW: Role of the microbiota in immunity and inflammation, *Cell* 157:121-141, 2014.
Chervonsky A: Influence of microbial environment on autoimmunity, *Nature Immunology* 11:28-35, 2010.
Fourneau JM, Bach JM, van Endert PM, Bach JF: The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases, *Molecular Immunology* 40:1095-1102, 2004.
Mathis D, Benoist C: Microbiota and autoimmune disease: the hosted self, *Cell Host Microbes* 10:297-301, 2011.



CAPÍTULO 16

# Inmunidad frente a los microbios





En los capítulos precedentes se han descrito los componentes del sistema inmunitario, así como el desarrollo y las funciones de las respuestas inmunitarias. En ellos nos hemos referido a la protección contra las infecciones como la principal función fisiológica del sistema inmunitario, y hemos expuesto las respuestas inmunitarias en el contexto de las respuestas a los microbios. En este capítulo integraremos esta información y expondremos las principales características de la inmunidad frente a diferentes tipos de microorganismos patógenos, así como los mecanismos que utilizan los microbios para resistirse a las defensas inmunitarias.

El desarrollo de una enfermedad infecciosa en un sujeto supone interacciones complejas entre los microorganismos y el anfitrión. Los acontecimientos esenciales durante la infección son la entrada del microorganismo, la invasión y colonización de los tejidos del anfitrión, la evasión de la inmunidad del anfitrión y la lesión tisular o el deterioro funcional. Los microbios producen enfermedades matando directamente a las células del anfitrión que infectan o liberando toxinas que pueden causar daño tisular y alteraciones funcionales en células y tejidos vecinos o distantes que no se infectan. Además, los microbios producen a menudo enfermedades al estimular respuestas inmunitarias que dañan los tejidos infectados y normales. Muchas características de los microorganismos determinan su virulencia, y muchos mecanismos diversos contribuyen a la patogenia de las enfermedades infecciosas. El tema de la patogenia microbiana escapa al ámbito de este libro, por lo que no se tratará con detalle aquí. La exposición se centrará, más bien, en las respuestas inmunitarias del anfitrión frente a los microorganismos patógenos.

## GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS A LOS MICROBIOS

Aunque las respuestas defensivas antimicrobianas del anfitrión son numerosas y variadas, existen varias características generales importantes comunes a todas ellas.

- ***La defensa contra los microorganismos se lleva a cabo mediante los mecanismos efectores de las inmunidades innata y adaptativa.*** El sistema inmunitario innato proporciona la defensa inicial, mientras que el adaptativo se encarga de dar una respuesta más potente y mantenida. Muchos microbios patógenos han evolucionado para resistirse a la inmunidad innata, y la protección contra tales infecciones depende de forma fundamental de las respuestas inmunitarias adaptativas. En las respuestas adaptativas se genera un gran número de células efectoras y moléculas de anticuerpo que actúan para eliminar a los microbios y de linfocitos memoria que protegen al sujeto de infecciones repetidas.
- ***El sistema inmunitario responde de una forma concreta y especializada a las distintas clases de microbios para combatir con la mayor eficacia posible a cada uno de los microorganismos infecciosos.*** Diferentes microbios requieren

diferentes mecanismos para su eliminación, y el sistema inmunitario adaptativo ha evolucionado para responder de forma óptima a los microbios. La generación de los subgrupos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$ de linfocitos T efectores $CD4^+$ y la producción de diferentes isotipos de anticuerpos son ejemplos excelentes de la especialización de la inmunidad adaptativa. Ambas se han descrito en los capítulos precedentes; su importancia en la defensa contra diferentes tipos de microbios se mencionará en este capítulo.

- ***En la supervivencia y la patogenicidad de los microbios en un anfitrión influye de forma importante la capacidad de los microbios de evadirse de los mecanismos efectores de la inmunidad o de resistirse a ellos.*** Los microbios infecciosos y el sistema inmunitario han evolucionado juntos y participan en una lucha constante por la supervivencia. El equilibrio entre las respuestas inmunitarias del anfitrión y las estrategias microbianas para resistirse a la inmunidad determina, a menudo, el resultado de las infecciones. Como veremos más adelante en este capítulo, los microorganismos han desarrollado varios mecanismos para sobrevivir en presencia de defensas inmunitarias poderosas.
- ***Muchos microbios establecen infecciones latentes o persistentes en las que la respuesta inmunitaria controla, pero no elimina, al microbio, y el microbio sobrevive sin propagar la infección.*** La latencia es una característica de las infecciones producidas por varios virus, especialmente virus ADN de las familias herpes y poxvirus, y algunas bacterias intracelulares. En las infecciones víricas latentes, el ADN vírico puede integrarse en el ADN de las células infectadas, pero no se produce ningún virus infeccioso. En las infecciones bacterianas persistentes, como la tuberculosis, la bacteria puede sobrevivir dentro de las vesículas endosómicas de las células infectadas. En todas estas situaciones, si el sistema inmunitario del anfitrión se vuelve defectuoso por cualquier razón (como el cáncer o el tratamiento del cáncer, la inmunosupresión para tratar el rechazo del trasplante o la infección por el VIH), el microbio latente puede reactivarse, lo que da lugar a una infección que causa problemas clínicos significativos.
- ***En muchas infecciones, la lesión tisular y la enfermedad pueden deberse a la respuesta del anfitrión frente al microbio en lugar de al propio microbio.*** La inmunidad es necesaria para la supervivencia del anfitrión, pero también tiene el potencial de producir lesiones en el anfitrión.
- ***Los defectos hereditarios y adquiridos en la inmunidad innata y adaptativa son causas importantes de propensión a las infecciones.*** Muchos de ellos son bien conocidos, incluidos trastornos adquiridos como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y otros síndromes por inmunodeficiencia hereditarios menos frecuentes. Además, defectos sutiles y mal definidos en las defensas del anfitrión pueden subyacer a muchas infecciones frecuentes. Describiremos las inmunodeficiencias con detalle en el capítulo 21.

Este capítulo considera las principales características de la inmunidad frente a cinco principales categorías de microorganismos patógenos: las bacterias extracelulares, las bacterias intracelulares, los hongos, los virus y los protozoos y parásitos multicelulares (tabla 16-1; v. tabla 16-4). Nuestra exposición de las respuestas inmunitarias a estos microbios ilustra la diversidad de la inmunidad antimicrobiana y el significado fisiológico de las funciones efectoras de los linfocitos expuestas en los capítulos anteriores.

## INMUNIDAD FRENTE A LAS BACTERIAS EXTRACELULARES

Las bacterias extracelulares pueden replicarse fuera de las células del anfitrión y lo hacen, por ejemplo, en la sangre, los tejidos conjuntivos y los espacios hísticos constituidos por las luces de las vías respiratorias o el intestino. Hay muchas especies de bacterias extracelulares patógenas y las enfermedades que producen se deben a dos mecanismos principales. En primer lugar, estas bacterias provocan una inflamación que conlleva la destrucción del tejido en el foco de la infección. En segundo lugar, las bacterias producen toxinas, que ejercen efectos patológicos diversos. Estas toxinas pueden ser endotoxinas, es decir, componentes de las paredes celulares bacterianas, o exotoxinas, sustancias secretadas por las bacterias. La endotoxina de las bacterias gramnegativas, también denominada lipopolisacárido (LPS), se ha mencionado en el capítulo 4 como un potente activador de los macrófagos, las células dendríticas y las células endoteliales. Muchas exotoxinas son citotóxicas, y otras producen enfermedades por varios mecanismos. Por ejemplo, la toxina diftérica interrumpe la síntesis de proteínas en las células infectadas, la toxina del cólera interfiere con el transporte de iones y agua, la toxina tetánica inhibe la transmisión neuromuscular y la toxina del carbunco interrumpe varias vías transmisoras de señales bioquímicas cruciales en las células infectadas. Otras exotoxinas interfieren en las funciones celulares normales sin eliminar las células, y otras estimulan la síntesis de citocinas, que son las que producen la enfermedad.



### Inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares

***Los principales mecanismos de la inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares son la activación del complemento, la fagocitosis y la respuesta inflamatoria.***

- ***Activación del complemento.*** Los peptidoglucanos de las paredes celulares de las bacterias grampositivas y el LPS en las bacterias gramnegativas activan el complemento por la vía alternativa (v. capítulo 13). Las bacterias que expresan la manosa en su superficie pueden unirse a la lectina ligadora de manosa, que activa el complemento por la vía de la lectina. Un resultado de la activación del complemento es la opsonización y la promoción de la fagocitosis de las bacterias. Además, el complejo de ataque de la membrana generado por la activación del complemento lisa las bacterias, especialmente las especies de *Neisseria,* que son particularmente sensibles a la lisis, debido a sus finas paredes, y los productos del complemento estimulan las respuestas inflamatorias al reclutar y activar los leucocitos.
- ***Activación de fagocitos e inflamación.*** Los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) usan receptores de superficie, como los receptores para la manosa y los receptores basurero, para reconocer a las bacterias extracelulares, y usan los receptores para el Fc y los receptores para el complemento para reconocer a las bacterias opsonizadas con anticuerpos y proteínas del complemento, respectivamente. Los productos microbianos activan los receptores del tipo *toll* (TLR) y varios detectores citoplásmicos en los fagocitos y otras células. Algunos de estos receptores funcionan, sobre todo, promoviendo la fagocitosis de los microbios (p. ej., receptores para la manosa, receptores basurero); otros estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos (sobre todo los TLR); y aún otros promueven

**TABLA 16-1 Ejemplos de microbios patógenos**

| Microbio | Ejemplos de enfermedades humanas | Mecanismos de patogenicidad |
|---|---|---|
| **Bacterias extracelulares** | | |
| *Staphylococcus aureus* | Infecciones cutáneas y de partes blandas, abscesos pulmonares<br>Sistémicas: síndrome del choque tóxico, intoxicación alimentaria | Infecciones cutáneas: inflamación aguda inducida por toxinas; muerte celular causada por toxinas formadoras de poros<br>Sistémicas: producción de citocinas inducida por enterotoxina («superantígeno») por los linfocitos T, que provocan necrosis cutánea, choque y diarrea |
| *Streptococcus pyogenes* (grupo A) | Faringitis<br>Infecciones cutáneas: impétigo, erisipela; celulitis<br>Sistémicas: escarlatina | Inflamación aguda inducida por varias toxinas (p. ej., la estreptolisina O daña las membranas celulares) |
| *Streptococcus pyogenes* (neumococo) | Neumonía, meningitis | Inflamación aguda inducida por constituyentes de la pared celular; la neumolisina es similar a la estreptolisina O |
| *Escherichia coli* | Infecciones de la vía urinaria, gastroenteritis, choque séptico | Las toxinas actúan sobre la secreción de cloro y agua en el epitelio intestinal; la endotoxina (LPS) estimula la secreción de citocinas por los macrófagos |
| *Vibrio cholerae* | Diarrea (cólera) | La toxina del cólera produce la ADP-ribosilación de la subunidad de la proteína G, lo que aumenta el AMP cíclico en las células epiteliales intestinales y da lugar a la secreción de cloro y a la pérdida de agua |
| *Clostridium tetani* | Tétanos | La toxina tetánica se une a la placa motora en las uniones neuromusculares y provoca una contracción muscular irreversible |
| *Neisseria meningitidis* (meningococo) | Meningitis | Inflamación aguda y enfermedades sistémicas causadas por una endotoxina potente |
| *Corynebacterium diphteriae* | Difteria | La toxina diftérica produce la ADP-ribosilación del factor de elongación 2 e inhibe la síntesis de proteínas |
| **Bacterias intracelulares** | | |
| *Micobacterias* | Tuberculosis, lepra | La activación del macrófago da lugar a una inflamación granulomatosa y a una destrucción tisular |
| *Listeria monocytogenes* | Listeriosis | La listeriolisina daña las membranas celulares |
| *Legionella pneumophila* | Enfermedad del legionario | La citotoxina lisa las células y produce una lesión e inflamación pulmonares |
| **Hongos** | | |
| *Candida albicans* | Candidiasis | Inflamación aguda; se une a proteínas del complemento |
| *Aspergillus fumigatus* | Aspergilosis | Invasión y trombosis de vasos sanguíneos que provocan una necrosis isquémica y una lesión celular |
| *Histoplasma capsulatum* | Histoplasmosis | Infección pulmonar causada por inflamación granulomatosa |
| **Virus** | | |
| Polio | Poliomielitis | Inhibe la síntesis de proteínas en el anfitrión (tropismo por motoneuronas en el cuerno anterior de la médula espinal) |
| Gripe | Neumonía de la gripe | Inhibe la síntesis de proteína en la célula del anfitrión (tropismo por epitelio ciliado) |
| Rabia | Encefalitis de la rabia | Inhibe la síntesis de proteínas en la célula del anfitrión (tropismo por nervios periféricos) |
| Herpes simple | Varias infecciones herpéticas (cutáneas, sistémicas) | Inhibe la síntesis de proteínas en la célula del anfitrión; deterioro funcional de las células inmunitarias |
| Hepatitis B | Hepatitis vírica | Respuesta del CTL del anfitrión a los hepatocitos infectados |
| Virus de Epstein-Barr | Mononucleosis infecciosa; proliferación de linfocitos B, linfomas | Infección aguda: lisis celular (tropismo por linfocitos B)<br>Infección latente: estimula la proliferación de linfocitos B |
| Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) | Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) | Múltiple: muerte de linfocitos T $CD4^{+}$, deterioro funcional de células inmunitarias (v. capítulo 20) |

Se enumeran ejemplos de microbios patógenos de diferentes clases, con resúmenes breves de mecanismos de lesión tisular y enfermedad conocidos o propuestos. Se enumeran ejemplos de parásitos en la tabla 16-4.

*ADP,* difosfato de adenosina; *AMP,* monofosfato de adenosina; *CTL,* linfocito T citotóxico; *LPS,* lipopolisacárido.

Esta tabla se ha recopilado con la ayuda de la Dra. Arlene Sharpe, Department of Pathology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.

la fagocitosis y la activación de los fagocitos (receptores para el Fc y el complemento) (v. capítulo 4). Además, las células dendríticas y los fagocitos que activan los microbios secretan citocinas, que inducen la infiltración leucocítica en los lugares de infección (inflamación). Los leucocitos reclutados ingieren y destruyen las bacterias.

## Inmunidad adaptativa frente a las bacterias extracelulares

***La inmunidad humoral es una respuesta inmunitaria protectora importante contra las bacterias extracelulares y actúa bloqueando la infección, eliminando los microbios y neutralizando sus toxinas*** (fig. 16-1, *A*). Las respuestas de anticuerpos contra las bacterias extracelulares se dirigen contra antígenos de la pared celular y toxinas secretadas y asociadas a células, que pueden ser polisacáridos o proteínas. Los polisacáridos son antígenos prototípicos independientes del timo y la inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra las bacterias encapsuladas ricas en polisacáridos. Los mecanismos efectores usados por los anticuerpos para combatir estas infecciones son la neutralización, la opsonización y la fagocitosis, y la activación del complemento por la vía clásica (v. capítulo 13). La neutralización está mediada por los isotipos IgG, IgM e IgA de afinidad alta, esta última, sobre todo, en las luces de los órganos mucosos. La opsonización está mediada por algunas subclases de IgG y la activación del complemento se inicia mediante la IgM y las subclases de IgG.

***Los antígenos proteínicos de las bacterias extracelulares también activan los linfocitos T CD4⁺ cooperadores, que producen citocinas que inducen la inflamación local, aumentan las actividades fagocítica y microbicida de los macrófagos y los neutrófilos, y estimulan la producción de anticuerpos*** (fig. 16-1, *B*). Las respuestas $T_H17$ inducidas por estos microbios reclutan neutrófilos y monocitos y así promueven la inflamación local en los lugares de infección bacteriana. Los pacientes con defectos génicos en el desarrollo de los $T_H17$ y los que producen autoanticuerpos neutralizantes específicos frente a la interleucina 17 (IL-17) tienen una mayor propensión a las infecciones bacterianas y micóticas, con la formación de múltiples abscesos cutáneos. Las bacterias también inducen respuestas $T_H1$, y el interferón γ (IFN-γ) producido por los linfocitos $T_H1$ activa los macrófagos para que destruyan los microbios fagocitados. Esta citocina también puede estimular la producción de isotipos de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento.

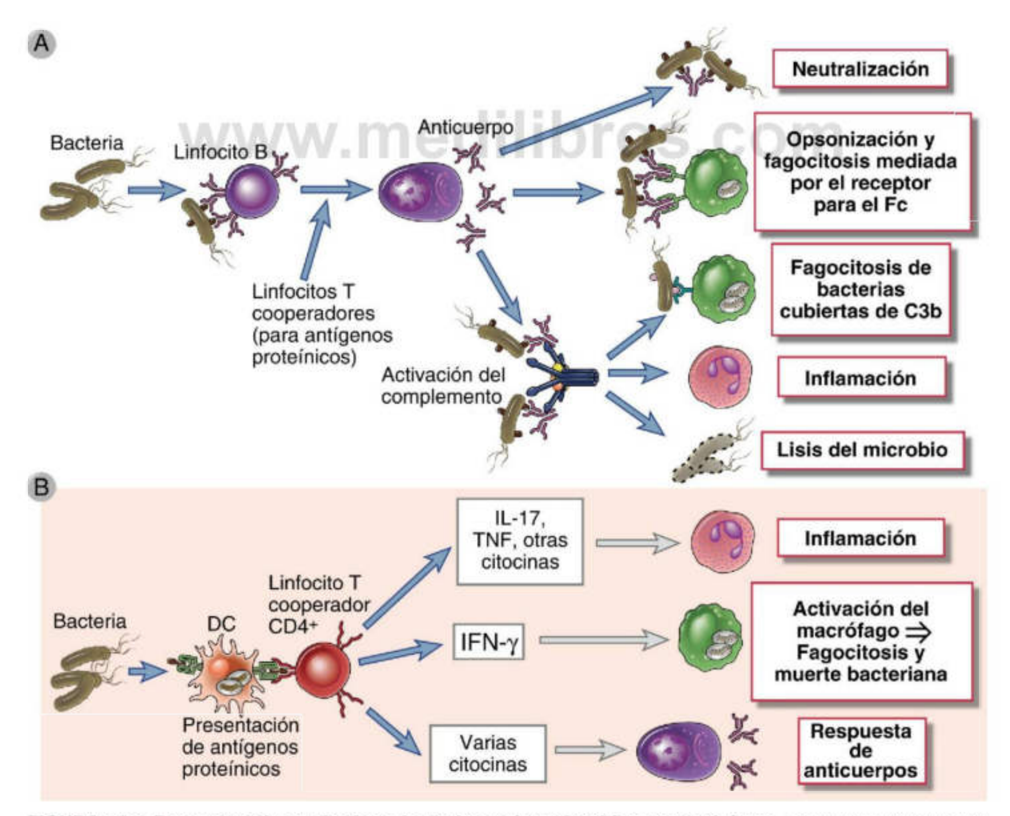



**FIGURA 16-1 Respuestas inmunitarias adaptativas a los microbios extracelulares.** Las respuestas inmunitarias adaptativas a los microorganismos extracelulares, como las bacterias, y a sus toxinas consisten en la producción de anticuerpos **(A)** y en la activación de los linfocitos T cooperadores CD4⁺ **(B).** Los anticuerpos neutralizan y eliminan los microorganismos y las toxinas mediante varios mecanismos. Los linfocitos T cooperadores sintetizan citocinas que estimulan las respuestas de linfocitos B, la activación de los macrófagos y la inflamación. *DC,* célula dendrítica.

### Efectos lesivos de las respuestas inmunitarias de las bacterias extracelulares

***Las principales consecuencias lesivas de las respuestas del anfitrión frente a las bacterias extracelulares son la inflamación y el choque séptico.*** Las mismas reacciones de neutrófilos y macrófagos que erradican la infección también provocan la lesión tisular mediante la producción local de especies reactivas del oxígeno y enzimas lisosómicas. Estas reacciones inflamatorias son habitualmente autolimitadas y controladas. Las citocinas secretadas por los leucocitos en la respuesta a los productos bacterianos también estimulan la producción de proteínas de fase aguda y causan las manifestaciones sistémicas de la infección (v. capítulo 4). El **choque séptico** es una consecuencia patológica grave de la infección diseminada por algunas bacterias gramnegativas y grampositivas. Es un síndrome caracterizado por un colapso circulatorio y una coagulación intravascular diseminada. La primera fase del choque séptico se debe a las citocinas producidas por los macrófagos activados por los componentes de la pared celular bacteriana, como el LPS y los peptidoglucanos. El factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-6 y la IL-1 son los principales mediadores citocínicos del choque séptico, pero el IFN-γ y la IL-12 también pueden contribuir (v. capítulo 4). Este estallido temprano de grandes cantidades de citocinas se llama, a veces, tormenta citocínica. Hay algunos indicios de que la progresión del choque séptico se asocia a respuestas inmunitarias defectuosas, quizás relacionadas con el agotamiento o supresión de los linfocitos T, lo que da lugar a una propagación descontrolada de los microbios.

Ciertas toxinas bacterianas estimulan a todos los linfocitos T de un sujeto que expresan una familia particular de genes de $V_\beta$ de receptores del linfocito T (TCR). Tales toxinas se llaman **superantígenos,** porque se parecen a los antígenos en que se unen al TCR y a las moléculas de la clase II del MHC (aunque no en la hendidura de unión a los péptidos), pero activan muchos más linfocitos T que los antígenos peptídicos tradicionales (fig. 16-2). Su importancia radica en su capacidad de activar muchos linfocitos T, con la consiguiente producción de grandes cantidades de citocinas que también pueden causar un síndrome inflamatorio sistémico.

Una complicación tardía de la respuesta inmunitaria humoral a la infección bacteriana puede ser la generación de anticuerpos causantes de enfermedad. Los ejemplos mejor definidos son dos raras secuelas de las infecciones estreptocócicas de la faringe o de la piel que se manifiestan semanas o incluso meses después de controladas las infecciones. La fiebre reumática es una secuela de la infección faríngea por algunos tipos serológicos de estreptococos β-hemolíticos. La infección lleva a la producción de anticuerpos contra una proteína de la pared bacteriana (proteína M). Algunos de estos anticuerpos muestran reactividad cruzada con proteínas miocárdicas y se depositan en el corazón, donde pueden provocar la inflamación (carditis). La glomerulonefritis postestreptocócica es una secuela de la infección de la piel o de la faringe por otros serotipos de estreptococos β-hemolíticos. Los anticuerpos producidos contra estas bacterias forman complejos con antígenos bacterianos, que pueden depositarse en los glomérulos renales y causar una nefritis.

### Evasión inmunitaria por parte de las bacterias extracelulares

La virulencia de las bacterias extracelulares depende de varios mecanismos que capacitan a los microbios para resistir la inmunidad innata del anfitrión (tabla 16-2). Las bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos resisten la fagocitosis, por



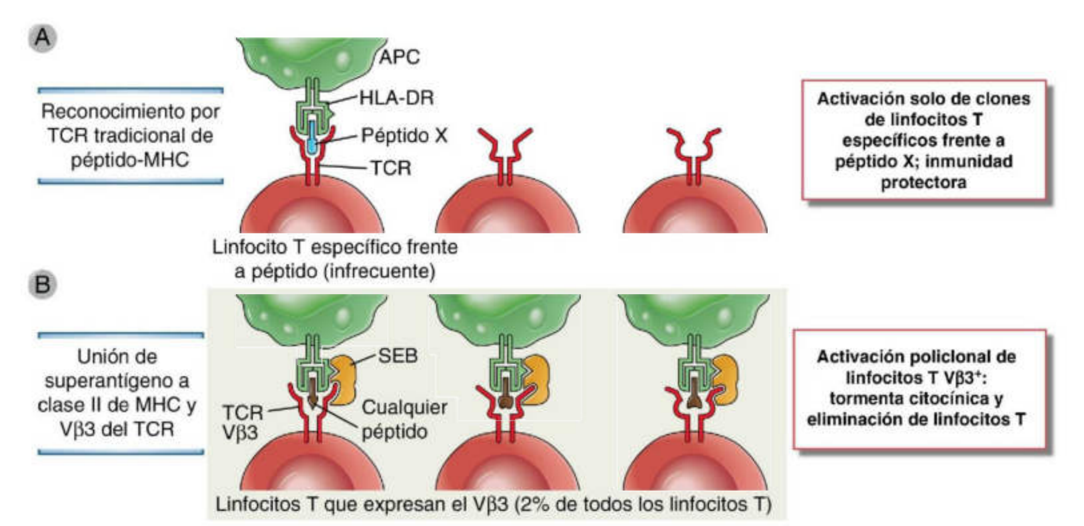



**FIGURA 16-2 Activación policlonal de los linfocitos T por superantígenos bacterianos. A.** Solo una pequeña fracción de los linfocitos T de un sujeto reconoce antígenos microbianos T tradicionales, compuestos de un péptido unido al surco de unión al péptido de una molécula del MHC, y solo estos linfocitos T se activan hasta convertirse en linfocitos T efectores que protegen contra el microbio. **B.** Por el contrario, un superantígeno se une a moléculas de la clase II del MHC situadas fuera del surco de unión al péptido y lo hace simultáneamente a la región variable de diferentes cadenas β del TCR, independientemente de la especificidad del TCR por el péptido. Diferentes superantígenos se unen al TCR de diferentes familias $V_\beta$. Como muchos linfocitos T expresan una cadena β del TCR de una familia $V_\beta$ particular, los superantígenos pueden activar una gran cantidad de linfocitos T. En el ejemplo mostrado, el superantígeno enterotoxina B estafilocócica (SEB) se une al HLA-DR y a regiones V de los TCR que pertenecen a la familia $V_\beta3$. *APC,* célula presentadora de antígenos.

**TABLA 16-2 Mecanismos de evasión inmunitaria por parte de las bacterias**

| Mecanismo de evasión inmunitaria | Ejemplos |
|---|---|
| **Bacterias extracelulares** | |
| Variación antigénica | *Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Salmonella typhimurium* |
| Inhibición de la activación del complemento | Muchas bacterias |
| Resistencia a la fagocitosis | Neumococo, *Neisseria meningitidis* |
| Captación de especies reactivas del oxígeno | Estafilococos que expresan catalasa |
| **Bacterias intracelulares** | |
| Inhibición de la formación del fagolisosoma | *Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila* |
| Inactivación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno | *Mycobacterium leprae* (glucolípido fenólico) |
| Ruptura de la membrana del fagosoma, escape al citoplasma | *Listeria monocytogenes* (proteína hemolisina) |

lo que son mucho más virulentas que las cepas homólogas que no disponen de cápsula. Las cápsulas de muchas bacterias grampositivas y gramnegativas patógenas contienen ácido siálico, que inhibe la activación del complemento por la vía alternativa.

***Un mecanismo más importante de defensa bacteriana frente a la inmunidad humoral es la variación de sus antígenos de superficie*** (fig. 16-3). Algunos de los antígenos de la superficie de las bacterias, como el gonococo y *Escherichia coli*, se encuentran en sus vellosidades, unas estructuras responsables de la adhesión de estos microorganismos a las células del anfitrión. El antígeno principal de las vellosidades es una proteína denominada pilina. Los genes de la pilina de los gonococos experimentan conversiones génicas extensas, gracias a las cuales la progenie de un microorganismo dado puede producir hasta $10^6$ moléculas de pilina con propiedades antigénicas distintas. Esta capacidad para modificar sus antígenos ayuda a las bacterias a escapar del ataque de los anticuerpos específicos frente a las pilinas, aunque su mayor importancia para los microorganismos podría radicar en la selección de las vellosidades que proporcionan una mayor adhesión a las células del anfitrión, para aumentar así la virulencia de la bacteria. Los cambios en la formación de glucosidasas causan alteraciones químicas en el LPS de superficie y de otros polisacáridos que les permiten evitar las respuestas inmunitarias del anfitrión frente a estos antígenos. Las bacterias también pueden alterar la producción de antígenos de superficie a lo largo del tiempo, o liberar estos antígenos en ampollas membranarias.

## INMUNIDAD FRENTE A LAS BACTERIAS INTRACELULARES

Una característica de las bacterias intracelulares es su capacidad para sobrevivir e incluso replicarse en el interior de los fagocitos. Dado que estos microorganismos pueden encontrar un nicho donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes, su erradicación requiere la participación de la inmunidad celular (fig. 16-4). Como expondremos más adelante en este apartado, en muchas infecciones bacterianas intracelulares la respuesta del anfitrión también causa una lesión tisular.

### Inmunidad innata frente a las bacterias intracelulares

***La respuesta inmunitaria innata a las bacterias intracelulares está mediada, sobre todo, por los fagocitos y los linfocitos citolíticos naturales (NK).*** Los fagocitos, inicialmente los neutrófilos y después los macrófagos, ingieren e intentan destruir a estos microbios, pero las bacterias intracelulares patogénicas son resistentes a la degradación dentro de los fagocitos. Los productos de estas bacterias son reconocidos por los TLR y las proteínas citoplásmicas de la familia de receptores similares al NOD (NLR), lo que da lugar a la activación de los fagocitos (v. capítulo 4). El ADN bacteriano que está en el citosol estimula las respuestas del interferón del tipo I por medio de la vía de STING.

Las bacterias intracelulares activan los linfocitos NK, estimulando la expresión de ligandos activadores de los linfocitos NK en las células infectadas, y la síntesis en los macrófagos y las células dendríticas de IL-12 e IL-15, ambas potentes citocinas inductoras de los linfocitos NK. Estas células sintetizan IFN-γ, que, a su vez, activa los macrófagos y favorece la eliminación de las bacterias fagocitadas. Por tanto, los linfocitos NK proporcionan una defensa inicial frente a estos microorganismos, antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa. De hecho, los ratones con inmunodeficiencia combinada grave, que carecen de linfocitos T y B, pueden controlar las infecciones producidas por la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* mediante la síntesis de IFN-γ derivado de los linfocitos NK. Sin embargo, la inmunidad innata es, en

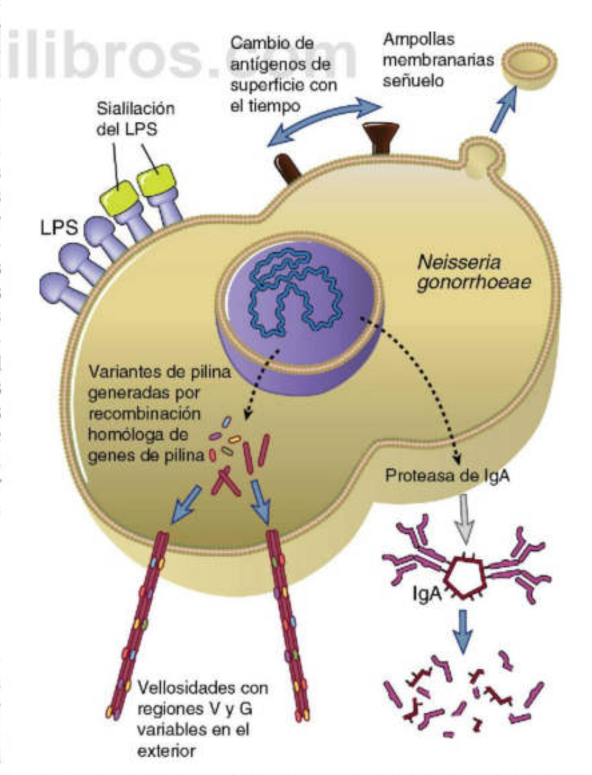



**FIGURA 16-3 Mecanismos de la evasión inmunitaria en las bacterias.** Se muestran múltiples mecanismos usados por una especie bacteriana, *Neisseria*, para evadir la inmunidad humoral.

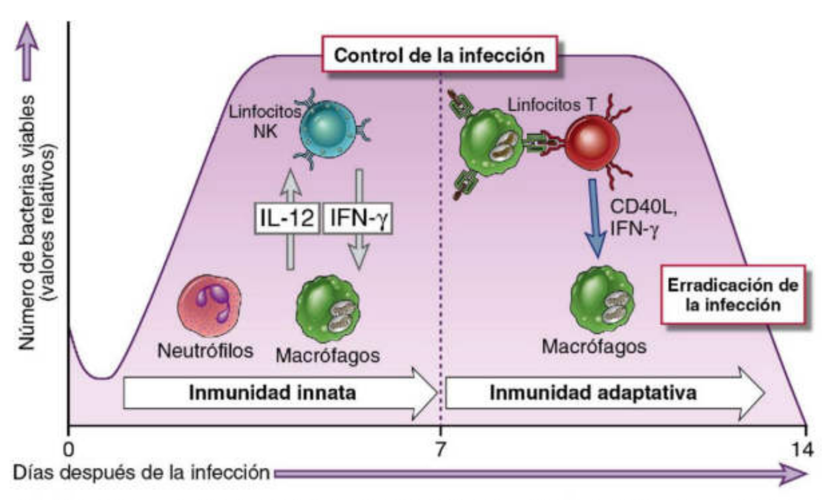



**FIGURA 16-4 Inmunidades innata y adaptativa frente a las bacterias intracelulares.** La respuesta inmunitaria innata a las bacterias intracelulares consta de fagocitos y linfocitos NK, en cuyas interacciones intervienen citocinas (IL-12 e IFN-γ). La respuesta adaptativa típica frente a estos microorganismos es la inmunidad celular, en la que los linfocitos T activan los fagocitos para que destruyan a los microbios. La inmunidad innata puede controlar el crecimiento bacteriano, pero, para eliminar las bacterias, se necesita el concurso de la inmunidad adaptativa. Estos principios se confirmaron, en gran medida, gracias al estudio de las infecciones por *Listeria monocytogenes* en ratones; la cifra de bacterias viables mostrada en el eje de ordenadas corresponde a los números relativos de colonias bacterianas que pueden crecer a partir de los tejidos de los ratones afectados.

general, incapaz de erradicar estas infecciones, para lo que se necesita la contribución de la inmunidad celular adaptativa.

## Inmunidad adaptativa frente a las bacterias intracelulares

***La principal respuesta inmunitaria protectora contra las bacterias intracelulares es el reclutamiento y la activación de los fagocitos (inmunidad celular).*** Los sujetos con una inmunidad celular deficiente, como los pacientes con sida, son sumamente sensibles a las infecciones por bacterias (así como por hongos y virus intracelulares) intracelulares. Muchas de las características importantes de la inmunidad celular se establecieron en la década de los cincuenta basándose en estudios de respuestas inmunitarias a la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* en los ratones. Esta forma de inmunidad podía transferirse de forma adoptiva a animales vírgenes con células linfocíticas, pero no con suero, procedentes de animales infectados o inmunizados (v. fig. 10-2).

Como expusimos en los capítulos 10 y 11, los linfocitos T proporcionan defensa contra las infecciones mediante dos tipos de reacciones: los linfocitos T $CD4^+$ activan a los fagocitos por medio de las acciones del ligando del CD40 y del IFN-γ, lo que resulta en la muerte de los microbios que ingieren los fagocitos y sobreviven en su interior, y los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTL) matan a las células infectadas eliminando a los microbios que escapan a los mecanismos líticos de los fagocitos. Los linfocitos T $CD4^+$ se diferencian en efectores $T_H1$ bajo la influencia de la IL-12, que producen los macrófagos y las células dendríticas. Los linfocitos T expresan el ligando para el CD40 y secretan IFN-γ, y ambos estímulos activan los macrófagos para que produzcan varias sustancias microbicidas, como especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas. En los ratones el IFN-γ también estimula la producción de isotipos de anticuerpos que activan el complemento y opsonizan las bacterias para la fagocitosis, lo que colabora con las funciones efectoras de los macrófagos. Los estímulos para la producción de estos anticuerpos en los seres humanos no se han definido tan bien. La importancia de la IL-12 y del IFN-γ en la inmunidad frente a las bacterias intracelulares se ha demostrado en modelos experimentales y en inmunodeficiencias congénitas. Por ejemplo, los sujetos con mutaciones heredadas de los receptores para el IFN-γ o la IL-12 son muy proclives a las infecciones por micobacterias atípicas.

Las bacterias fagocitadas estimulan las respuestas de los linfocitos T $CD8^+$ si los antígenos bacterianos se transportan desde los fagosomas al citosol o si las bacterias se escapan de los fagosomas y entran en el citoplasma de las células infectadas. En el citosol, los microbios ya no son sensibles a los mecanismos microbicidas de los fagocitos y, para erradicar la infección, las células infectadas deben ser eliminadas por los CTL. De este modo, los efectores de la inmunidad celular, en concreto, los linfocitos T $CD4^+$ que activan los macrófagos y los CTL $CD8^+$ funcionan en colaboración en la defensa contra las bacterias intracelulares (fig. 16-5).

***La activación del macrófago que se produce en respuesta a los microbios intracelulares es capaz de causar lesiones tisulares.*** Esta lesión puede ser el resultado de reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado (HTR) a antígenos proteínicos microbianos (v. capítulo 19). Como las bacterias intracelulares han evolucionado para resistirse a ser eliminadas dentro de los fagocitos, a menudo persisten durante períodos largos y causan un estímulo antigénico crónico y la activación del linfocito T y del macrófago, lo que puede dar lugar a la formación de granulomas alrededor de los microbios (v. fig. 19-8). La principal característica histológica de la infección por algunas bacterias intracelulares es la inflamación

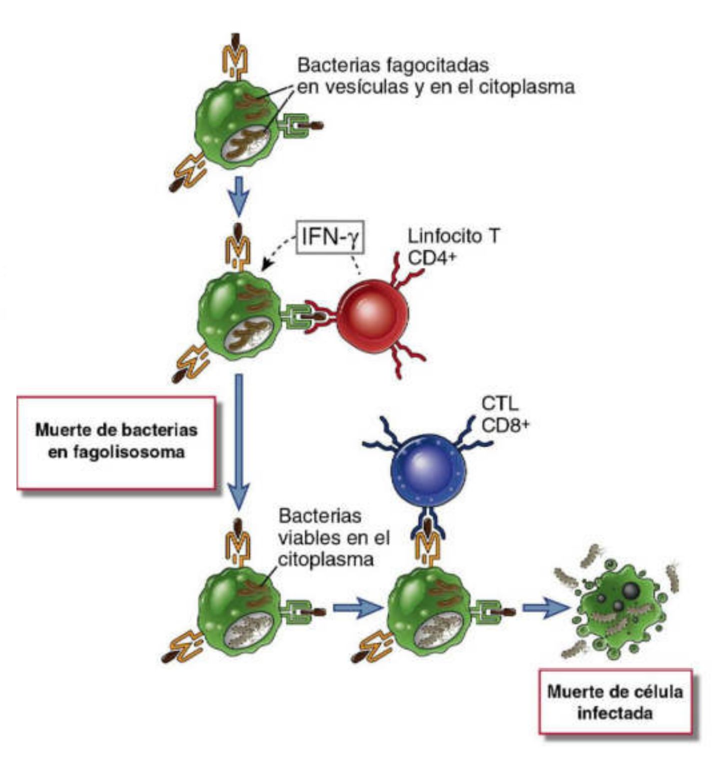
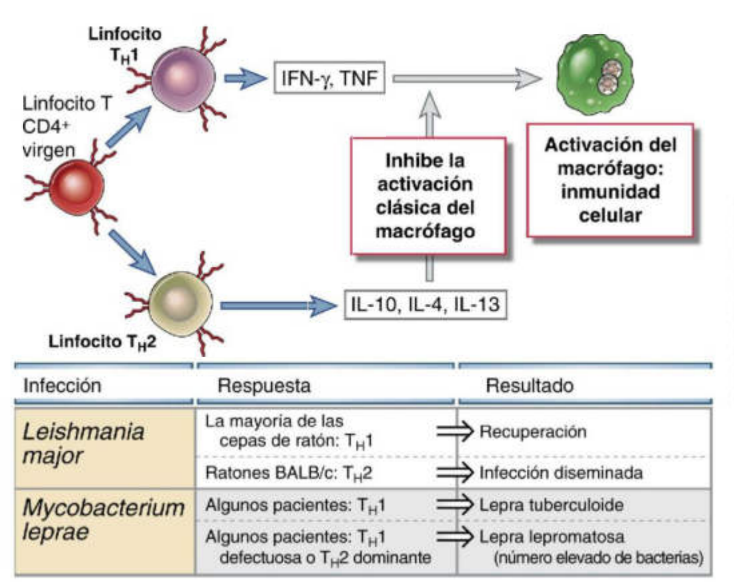



**FIGURA 16-5 Cooperación de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en la defensa contra los microbios intracelulares.** Las bacterias intracelulares, como *Listeria monocytogenes*, son fagocitadas por los macrófagos y pueden sobrevivir en los fagosomas y escapar hacia el citoplasma. Los linfocitos T CD4⁺ responden a los antígenos peptídicos derivados de las bacterias intravesiculares y asociados al MHC de la clase II. Estos linfocitos T sintetizan IFN-γ, que activa los macrófagos para que destruyan los microbios presentes en los fagosomas. Los linfocitos T CD8⁺ responden a los péptidos derivados de los antígenos citosólicos y unidos a las moléculas de la clase I, y eliminan a las células infectadas.

granulomatosa. Este tipo de reacción inflamatoria puede servir para localizar y evitar la propagación de los microbios, pero también se acompaña de un deterioro funcional acentuado causado por la necrosis tisular y la fibrosis.

La tuberculosis es un ejemplo de una infección por una bacteria intracelular en la que coexisten la inmunidad protectora y la hipersensibilidad patológica, y en la que la respuesta del anfitrión contribuye significativamente al trastorno. En una infección primaria por *M. tuberculosis*, los bacilos se multiplican lentamente en los pulmones y solo causan una inflamación leve. Los macrófagos alveolares (y probablemente las células dendríticas) contienen la infección. Más del 90% de los pacientes infectados permanecen asintomáticos, pero las bacterias sobreviven en los pulmones, sobre todo en los macrófagos. A las semanas 6 a 8 del inicio de la infección, los macrófagos han viajado a los ganglios linfáticos de drenaje y se activan los linfocitos T CD4⁺; después también pueden activarse los linfocitos T CD8⁺. Estos linfocitos T producen IFN-γ, que activa los macrófagos y potencia su capacidad de matar a los bacilos fagocitados. El TNF producido por los linfocitos T y los macrófagos también interviene en la inflamación local y en la activación del macrófago. La reacción del linfocito T es adecuada para controlar la propagación bacteriana. Sin embargo, *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir dentro de los macrófagos, porque los componentes de su pared celular inhiben la fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas. Debido a ello, la bacteria continúa desencadenando las respuestas del linfocito T. La activación prolongada del linfocito T lleva a la formación de granulomas, que intentan aislar a las bacterias y se acompañan, a menudo, de una necrosis central, llamada necrosis caseosa, que se debe a los productos del macrófago como las enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno. Los granulomas necróticos y la fibrosis (cicatriz) que acompañan a la inflamación granulomatosa son causas importantes de lesión tisular y de enfermedad clínica en la tuberculosis. Las personas ya infectadas muestran reacciones de HTR cutáneas a la administración en la piel de un preparado del antígeno bacteriano (derivado purificado proteínico o PPD). Los bacilos pueden sobrevivir durante muchos años y son contenidos sin ninguna consecuencia patológica, pero pueden reactivarse en cualquier momento, especialmente si la respuesta inmunitaria se hace incapaz de controlar la infección.

***Las diferencias en los patrones de respuesta de los linfocitos T a los microorganismos intracelulares de las distintas personas son factores importantes en la progresión de la enfermedad y en su resultado clínico final*** (fig. 16-6). El papel de las citocinas derivadas de los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$ en la determinación del resultado de la infección se ha demostrado de forma más clara en la infección por el protozoo *Leishmania major* en diferentes cepas de ratones endogámicos (lo que se expondrá más adelante en este capítulo). Un ejemplo de la relación entre el tipo de respuesta de linfocitos T y el resultado final de la enfermedad en humanos es la lepra, causada por *Mycobacterium leprae*. Existen dos formas polares de lepra, la lepromatosa y la tuberculoide, aunque muchos pacientes se sitúan en grupos intermedios menos claros. En la lepra lepromatosa, los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos específicos contra los antígenos de *M. leprae*, pero sus respuestas celulares son débiles. Las micobacterias proliferan en el interior de los macrófagos, donde se identifican en grandes cantidades. El crecimiento y la persistencia de las bacterias, junto con una activación insuficiente de los




| Infección | Respuesta | | Resultado |
|---|---|---|---|
| *Leishmania major* | La mayoría de las cepas de ratón: $T_H1$ | ⟹ | Recuperación |
| | Ratones BALB/c: $T_H2$ | ⟹ | Infección diseminada |
| *Mycobacterium leprae* | Algunos pacientes: $T_H1$ | ⟹ | Lepra tuberculoide |
| | Algunos pacientes: $T_H1$ defectuosa o $T_H2$ dominante | ⟹ | Lepra lepromatosa (número elevado de bacterias) |

**FIGURA 16-6 Papel de los linfocitos T y de las citocinas en la determinación del resultado de las infecciones.** Los linfocitos T vírgenes CD4+ pueden diferenciarse en linfocitos $T_H1$, que activan los fagocitos para que maten los microbios ingeridos, y en linfocitos $T_H2$, que inhiben esta vía clásica de activación del macrófago. El equilibrio entre estos dos subgrupos de linfocitos T puede influir en el resultado de las infecciones, como ilustra la infección por *Leishmania* en los ratones y por *Mycobacterium leprae* en los seres humanos.

macrófagos, dan lugar a lesiones destructivas de la piel y los tejidos subyacentes. Por otro lado, los pacientes con lepra tuberculoide presentan una inmunidad celular potente, pero sus títulos de anticuerpos son bajos. Este patrón inmunitario se refleja en la aparición de granulomas tuberculoides alrededor de los fascículos nerviosos que producen alteraciones de los nervios sensitivos, con lesiones traumáticas secundarias de la piel, pero con menos destrucción hística y con escasas bacterias en los granulomas. Una posible explicación de las diferencias entre ambas formas de una enfermedad producida por el mismo microorganismo podría ser la existencia de distintos patrones de diferenciación de los linfocitos T y de síntesis de citocinas entre unas personas y otras. Algunos estudios indican que los pacientes con la forma tuberculoide de la enfermedad producen IFN-γ e IL-2 en las lesiones (señal de activación de los linfocitos $T_H1$), mientras que los que presentan lepra lepromatosa sintetizan menos IFN-γ y puede exhibir una inmunidad celular débil que no controle la diseminación de la bacteria.



### Evasión inmunitaria por parte de las bacterias intracelulares

Las bacterias intracelulares han elaborado varias estrategias para resistirse a ser eliminadas mediante la fagocitosis (v. tabla 16-2). Entre ellas están la inhibición de la fusión de los fagolisosomas o su escape hacia el citosol, con lo que se ocultan de los mecanismos microbicidas de los lisosomas, y la desintoxicación o inactivación directa de sustancias microbicidas, como los intermediarios reactivos del oxígeno. El resultado final de la infección por estos microorganismos depende, a menudo, de quién gane la primera mano del juego, los mecanismos microbicidas de los macrófagos estimulados por los linfocitos T o la resistencia de los microorganismos. La resistencia a la fagocitosis también es la razón por la que estas bacterias tienden a provocar infecciones crónicas que pueden durar años, con recidivas o reactivaciones frecuentes tras una curación aparente, y que son difíciles de erradicar.

## INMUNIDAD FRENTE A LOS HONGOS

Las infecciones por hongos, también denominadas micosis, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el ser humano. Algunas infecciones micóticas son endémicas y se deben a hongos presentes en el ambiente y cuyas esporas entran en los seres humanos. Otras reciben el nombre de oportunistas, ya que los hongos causales producen, en todo caso, una enfermedad leve en las personas sanas, pero pueden infectar y provocar enfermedades graves en las inmunodeprimidas. El deterioro de la inmunidad es el factor predisponente más importante de las micosis con relevancia clínica. La deficiencia de neutrófilos como consecuencia de la supresión o de la lesión de la médula ósea se asocia, con frecuencia, a estas infecciones. Las infecciones micóticas oportunistas también se asocian a la inmunodeficiencia causada por el VIH y por el tratamiento del cáncer diseminado y del rechazo del trasplante. Una micosis oportunista grave asociada al sida es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, aunque otras muchas contribuyen a la morbilidad y la mortalidad producidas por las inmunodeficiencias.

Los diferentes hongos que infectan al ser humano pueden vivir en los tejidos extracelulares o en el interior de los fagocitos. Por tanto, las respuestas inmunitarias frente a ellos suelen ser combinaciones de las inducidas por las bacterias intracelulares y extracelulares. Sin embargo, la inmunidad antimicótica se conoce mucho peor que la dirigida contra las bacterias y los virus. Esta ignorancia se debe, en parte, a la escasez de modelos animales de micosis y, en parte, al hecho de que estas infecciones afectan a menudo a pacientes incapaces de desencadenar respuestas inmunitarias eficaces.

### Inmunidades innata y adaptativa frente a los hongos

Los principales mediadores de la inmunidad innata contra los hongos son los neutrófilos y los macrófagos. Los pacientes con neutropenia son sumamente proclives a las infecciones micóticas oportunistas. Los fagocitos y las células dendríticas perciben a los microorganismos micóticos a través del TLR y de receptores

del tipo lectina llamados **dectinas** (v. capítulo 4). Los neutrófilos liberan probablemente sustancias microbicidas, como especies reactivas del oxígeno y enzimas lisosómicas, y fagocitan a los hongos para su lisis intracelular. Las cepas virulentas de *Cryptococcus neoformans* inhiben la producción de citocinas como TNF e IL-12 por los macrófagos y estimulan la producción de IL-10, con lo que inhiben la activación del macrófago.

La inmunidad celular es el principal mecanismo de la inmunidad adaptativa contra las infecciones micóticas. *Histoplasma capsulatum,* un parásito intracelular facultativo que vive en los macrófagos, se elimina por los mismos mecanismos celulares que son eficaces contra las bacterias intracelulares. Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ cooperan para eliminar las levaduras de *C. neoformans,* que tienden a colonizar los pulmones y el encéfalo en los anfitriones inmunodeficientes. *Pneumocystis jiroveci* es otro hongo que causa infecciones graves en los sujetos con un defecto de la inmunidad celular.

Muchos hongos extracelulares desencadenan fuertes respuestas $T_H$17, dirigidas, en parte, por la activación de las células dendríticas debida a la unión de glucanos micóticos a la dectina 1, un receptor para este polisacárido micótico. Las células dendríticas activadas a través de este receptor lectina producen citocinas inductoras de $T_H$17, como la IL-6 y la IL-23 (v. capítulo 10). Los linfocitos $T_H$17 estimulan la inflamación, y los neutrófilos y monocitos reclutados destruyen los hongos. Los sujetos con respuestas $T_H$17 defectuosas son proclives a las infecciones mucocutáneas crónicas por *Candida*. Las respuestas $T_H$1 protegen frente a las infecciones micóticas intracelulares, como la histoplasmosis, pero estas respuestas pueden desencadenar una inflamación granulomatosa, que es una causa importante de lesión tisular en el anfitrión en estas infecciones. Los hongos también desencadenan respuestas de anticuerpos específicos que tienen un valor protector.

## INMUNIDAD FRENTE A LOS VIRUS

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que usan componentes del ácido nucleico y la maquinaria sintética de proteínas del anfitrión para replicarse y diseminarse. Los virus suelen infectar a varios tipos celulares usando moléculas celulares normales de la superficie como receptores para entrar en las células. Tras entrar en las células, el virus puede causar una lesión tisular y enfermedad por cualquiera de diversos mecanismos. La replicación vírica interfiere con la síntesis y función de las proteínas celulares normales, y lleva a la lesión y, finalmente, a la muerte de la célula infectada. Esto da lugar a un tipo de efecto citopático del virus, y se dice que la infección es lítica, porque se lisa la célula infectada. El virus también puede causar infecciones latentes, lo que se expondrá más adelante.

Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente a los virus pretenden bloquear la infección y eliminar las células infectadas (fig. 16-7). La infección se impide con interferones del tipo I como parte de la inmunidad innata, y los anticuerpos neutralizadores contribuyen a la inmunidad adaptativa. Una vez que se establece la infección, las células infectadas son eliminadas por los linfocitos NK en la respuesta innata y los CTL en la respuesta adaptativa.

### Inmunidad innata frente a los virus

***Los principales mecanismos de la inmunidad innata contra los virus son la inhibición de la infección por los interferones del tipo I y la muerte de las células infectadas por los linfocitos NK.*** La infección provocada por muchos virus se asocia a la producción de interferones del tipo I en las células infectadas, especialmente en las células dendríticas del tipo plasmocitoide (v. capítulo 4). Varias vías bioquímicas desencadenan la producción de interferón (v. fig. 4-16). Entre ellas están el reconocimiento de ARN y del ADN víricos por los TLR endosómicos y la activación de receptores citoplásmicos del tipo RIG y la vía STING por el ARN y el ADN víricos, respectivamente. Estas vías convergen en la activación de proteína cinasas, que, a su vez, activan los factores de transcripción IRF que estimulan la transcripción del gen del interferón. Los interferones del tipo I inhiben la replicación vírica en las células infectadas y sin infectar. Los mecanismos por los que los interferones bloquean la replicación vírica se expusieron en el capítulo 4 (v. fig. 4-17).

Los linfocitos NK matan otras células infectadas por diversos virus y son un mecanismo importante de inmunidad contra los virus al principio de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. La expresión de moléculas de la clase I del MHC se suspende a menudo en las células infectadas por el virus como un mecanismo de escape de los CTL. Esto posibilita que los linfocitos NK maten a las células infectadas porque la falta de la clase I libera a los linfocitos NK de un estado normal de inhibición (v. fig. 4-7).

### Inmunidad adaptativa frente a los virus

***La inmunidad adaptativa contra las infecciones víricas está mediada por anticuerpos, que bloquean la unión y entrada del virus en las células del anfitrión, y por los CTL, que eliminan la infección, matando a las células infectadas*** (v. fig. 16-7). Los anticuerpos más eficaces son los de afinidad alta producidos en las reacciones que tienen lugar en los centros germinales dependientes de T (v. capítulo 12). Los anticuerpos son eficaces contra los virus solo durante el estadio extracelular de las vidas de estos microbios. Los virus pueden ser extracelulares al principio de la infección, antes de que infecten a las células del anfitrión o cuando se liberen de las células infectadas por gemación, o si las células infectadas mueren. Los anticuerpos antivíricos se unen a la cubierta vírica o a antígenos de la cápside y funcionan, sobre todo, como anticuerpos neutralizadores para impedir la unión del virus y su entrada en las células del anfitrión. De este modo, los anticuerpos impiden la infección inicial y la propagación entre las células. Los anticuerpos secretados del isotipo IgA son importantes para neutralizar los virus dentro de las vías respiratoria e intestinal. La vacunación oral contra el virus de la poliomielitis actúa induciendo una inmunidad mucosa. Además de la neutralización, los anticuerpos pueden opsonizar las partículas víricas y promover su eliminación por los fagocitos. La activación del complemento también puede intervenir en la inmunidad vírica mediada por los anticuerpos, sobre todo al promover la fagocitosis y, posiblemente, la lisis directa de los virus con envolturas lipídicas.

La importancia de la inmunidad humoral en la defensa contra las infecciones víricas se apoya en la observación de que la resistencia frente a un virus particular, inducida por infección o vacunación, es a menudo específica para ese tipo serológico (definido por anticuerpos) del virus. Un ejemplo es el virus de la gripe, en el que la exposición a un tipo serológico no confiere resistencia frente a otros serotipos del virus. Los anticuerpos neutralizadores bloquean la infección vírica de

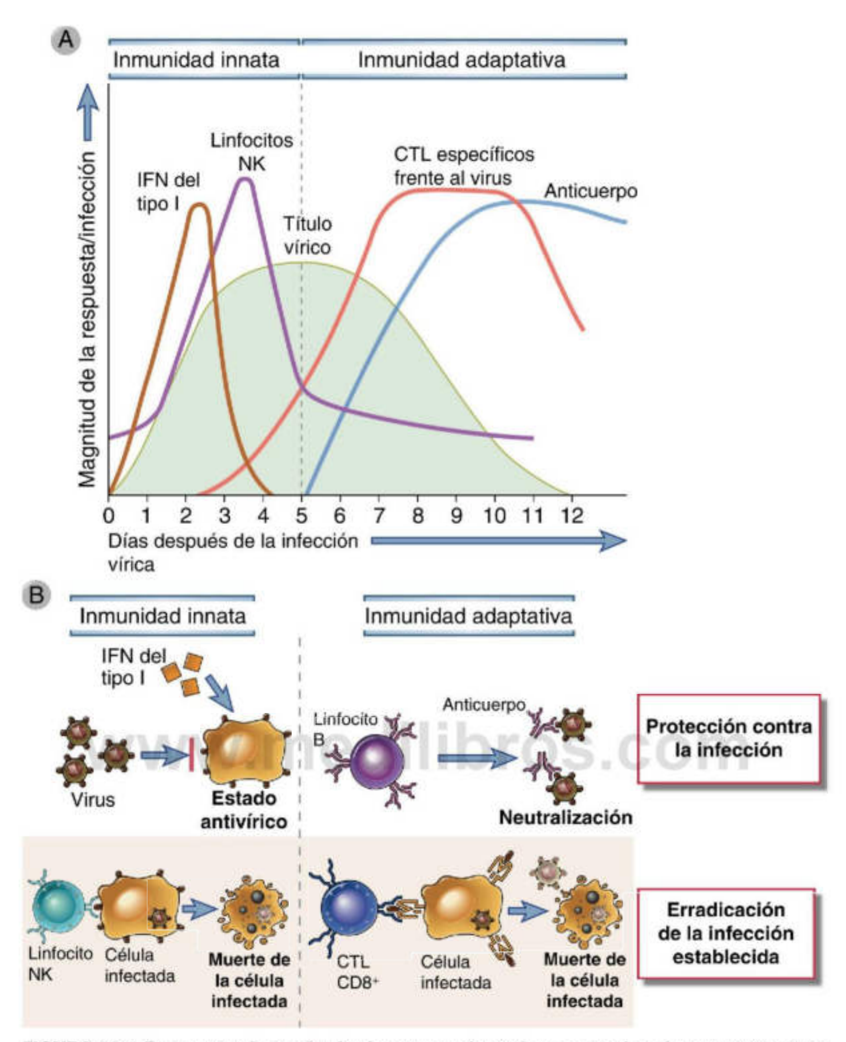



**FIGURA 16-7 Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas contra los virus. A.** Cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa frente a la infección vírica. **B.** Mecanismos por los que las inmunidades innata y adaptativa impiden y erradican las infecciones víricas. La inmunidad innata está mediada por interferones del tipo I, que evitan la infección, y linfocitos NK, que eliminan las células infectadas. La autoinmunidad adaptativa está mediada por anticuerpos y CTL, que bloquean la infección y matan a las células infectadas, respectivamente.



las células y la propagación del virus de una célula a otra, pero, una vez que el virus entra en las células y comienza a replicarse en su interior, es inaccesible a los anticuerpos. Por tanto, la inmunidad humoral inducida por una infección o vacunación anterior es capaz de proteger a los sujetos de la infección vírica, pero no puede erradicar por sí misma la infección establecida.

***La eliminación del virus que reside dentro de las células está mediada por los CTL, que matan a las células infectadas.*** Como hemos mencionado en capítulos anteriores, la principal función fisiológica de los CTL es vigilar contra la infección vírica. La mayoría de los CTL específicos frente a los virus son linfocitos T CD8$^+$ que reconocen péptidos víricos citosólicos, habitualmente sintetizados dentro de la célula, presentados por moléculas de la clase I del MHC. Si la célula infectada es una célula tisular y no una célula presentadora de antígenos (APC) profesional, como una célula dendrítica, la célula infectada puede ser fagocitada por la célula dendrítica, que procesa los antígenos víricos y los presenta a los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes. Este proceso de presentación cruzada o cebado cruzado se describió en el capítulo 6 (v. fig. 6-20). La diferenciación completa de los CTL CD8$^+$ requiere, a menudo, citocinas producidas por linfocitos cooperadores CD4$^+$ o coestimuladores expresados en las células infectadas (v. capítulo 11). Como se expuso en los capítulos 9 y 11, los linfocitos T CD8$^+$ proliferan de forma masiva durante la infección vírica y la mayoría de las células que proliferan son específicas frente a algunos pocos péptidos víricos. Algunos de los linfocitos T activados se diferencian en CTL efectores, que pueden matar a cualquier célula nucleada infectada. Los efectos antivíricos de los CTL se

deben, sobre todo, a la muerte de las células infectadas, pero otros mecanismos son la activación de las nucleasas dentro de las células infectadas que degradan los genomas víricos y la secreción de citocinas como el IFN-γ, que activa los fagocitos y puede tener cierta actividad antivírica.

La importancia de los CTL en la defensa contra la infección vírica se ha demostrado por la mayor propensión a tales infecciones en los pacientes y los animales que carecen de linfocitos T, y por la observación experimental de que puede protegerse a los ratones contra algunas infecciones víricas mediante transferencia adoptiva de CTL específicos frente al virus y restringidos por la clase I. Además, muchos virus son capaces de alterar sus antígenos de superficie, como las glucoproteínas de la cubierta, y de escapar así al ataque de los anticuerpos. Sin embargo, las células infectadas pueden producir algunas proteínas víricas que son invariantes, de manera que la defensa mediada por los CTL continúa siendo eficaz contra tales virus.

***En las infecciones latentes, el ADN vírico persiste en las células del anfitrión, pero el virus no se replica ni mata a las células infectadas.*** La latencia es, a menudo, un estado de equilibrio entre la infección y la respuesta inmunitaria. Se generan CTL que pueden controlar la infección, pero no erradicarla. Como resultado de ello, el virus persiste en las células infectadas, a veces durante toda la vida del sujeto. Cualquier deficiencia en la respuesta inmunitaria del anfitrión puede dar lugar a la reactivación de la infección latente, con la expresión de genes víricos que son responsables de los efectos citopáticos y de la propagación del virus. Estos efectos citopáticos pueden abarcar la lisis de las células infectadas o la proliferación incontrolada de las células. Tales infecciones latentes son frecuentes con el virus de Epstein-Barr y otros virus ADN de la familia de los herpesvirus.

***En algunas infecciones víricas, la lesión tisular puede deberse a los CTL.*** Un modelo experimental de una enfermedad en la que el trastorno se deba a la respuesta inmunitaria del anfitrión es la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) en los ratones, que induce una inflamación de las meninges de la médula espinal. El VCML infecta las células meníngeas, pero no es citopático ni daña las células infectadas directamente. El virus estimula el desarrollo de CTL específicos frente al virus que matan a las células meníngeas infectadas durante un intento fisiológico de erradicar la infección. Por tanto, la meningitis aparece en ratones normales con sistemas inmunitarios intactos, pero los ratones con una deficiencia de linfocitos T no sufren la enfermedad y, en cambio, se convierten en portadores del virus. Esta observación parece contradecir la situación habitual, en la que los sujetos con inmunodeficiencia son más sensibles a las enfermedades infecciosas que los sujetos normales. La infección por el virus de la hepatitis B en los seres humanos muestra algunas similitudes con el VCML murino en que las personas con inmunodeficiencias se infectan, pero no presentan la enfermedad, sino que se hacen portadores que pueden transmitir la infección a personas, por lo demás, sanas. Los hígados de los pacientes con hepatitis aguda o crónica activa contienen un gran número de linfocitos T $CD8^+$ y pueden aislarse CTL específicos frente al virus de la hepatitis y restringidos por la clase I del MHC a partir de muestras de biopsia hepática y propagarse en el laboratorio.

Las respuestas inmunitarias a las infecciones víricas pueden participar en la producción de enfermedad de otras formas. Una consecuencia de la infección persistente por algunos virus, como la hepatitis B, es la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de antígenos víricos y de anticuerpos específicos (v. capítulo 19). Estos complejos se depositan en los vasos sanguíneos y llevan a vasculitis sistémicas. Algunas proteínas víricas contienen secuencias de aminoácidos que también están presentes en algunos antígenos propios. Se ha propuesto que, gracias a esta imitación molecular, la inmunidad antivírica puede llevar a respuestas inmunitarias contra antígenos propios.

## Evasión inmunitaria por parte de los virus

Los virus han desarrollado numerosos mecanismos para evadirse de la inmunidad del anfitrión (tabla 16-3).

- ***Los virus pueden alterar sus antígenos y así dejar de ser dianas de las respuestas inmunitarias.*** Los antígenos afectados suelen ser las glucoproteínas de la superficie, que son reconocidas por los anticuerpos, pero los epítopos del linfocito T también pueden sufrir variaciones. Los principales mecanismos de la variación antigénica son las mutaciones puntuales y la mezcla de genomas ARN (en virus ARN), lo que lleva a una deriva antigénica y un cambio antigénico. Estos procesos tienen una gran importancia en la propagación del virus de la gripe. Los dos principales antígenos del virus son la hemaglutinina trimérica vírica (la proteína espigón vírica) y la neuraminidasa. Los genomas víricos sufren mutaciones en los genes que codifican las proteínas de superficie y la variación que se produce como resultado de ello se llama **deriva antigénica.** Los genomas de ARN segmentado de los virus de la gripe que habitan normalmente en diferentes especies de anfitriones pueden recombinarse en las células del anfitrión, y estos virus con mezcla pueden diferir mucho de las cepas prevalentes (fig. 16-8). La mezcla de los genes víricos dan lugar a cambios importantes en la estructura antigénica que se llama **cambio antigénico,**

**TABLA 16-3 Mecanismos de evasión inmunitaria por virus**

| Mecanismo de evasión inmunitaria | Ejemplos |
|---|---|
| Variación antigénica | Gripe, rinovirus, VIH |
| Inhibición del procesamiento del antígeno | |
| Bloqueo del transportador TAP | Virus del herpes simple (VHS) |
| Eliminación de moléculas de la clase I del RE | Citomegalovirus (CMV) |
| Producción de moléculas del MHC «señuelo» para inhibir los linfocitos T | Citomegalovirus (murino) |
| Producción de homólogos a receptores para citocinas | Vacuna, poxvirus (IL-1, IFN-γ) Citomegalovirus (quimiocina) |
| Producción de citocinas inmunosupresoras | Epstein-Barr (IL-10) |
| Infección y muerte o deterioro funcional de células inmunitarias | VIH |
| Inhibición de la actividad del complemento | |
| Reclutamiento de factor H | VIH |
| Incorporación de CD59 en la cubierta vírica | VIH, virus de la vacuna, CMV humano |
| Inhibición de la inmunidad innata | |
| Inhibición de acceso a detector de ARN RIG-1 | Virus de la vacuna, VIH |
| Inhibición de PKR (señales del receptor para IFN) | VIH, VHC, VHS, poliomielitis |

Se enumeran ejemplos representativos de diferentes mecanismos usados por los virus para resistir la inmunidad del anfitrión.
*RE*, retículo endoplásmico; *TAP*, transportador asociado al procesamiento del antígeno; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Virus de la gripe humana
Virus de la gripe aviaria
Virus de la gripe
Gen HA
Gen NA
Genoma de 8 segmentos de ARN
Neuraminidasa
Hemaglutinina
Nueva cepa del virus de la gripe humana

**FIGURA 16-8 Generación de nuevas cepas del virus de la gripe por recombinación de genes (cambio antigénico).** El genoma del virus de la gripe está compuesto de ocho cadenas de ARN separadas, lo que permite una recombinación génica por mezcla de los segmentos en varios anfitriones, como un cerdo *(no mostrado)*, un ave o un ser humano, que sean infectados simultáneamente por dos cepas diferentes. Estas mezclas génicas crean virus nuevos que tienen una composición antigénica diferente de sus precursores, y así son capaces de evadir la detección inmunitaria en un gran número de anfitriones infectados nuevamente. El virus H1N1 de la gripe, que fue responsable de la pandemia de 2009, se generó por una mezcla de virus porcinos, aviarios y humanos en los cerdos que después volvió a los seres humanos.

que crea virus distintos, como el virus de la gripe aviaria o el de la gripe porcina. Debido a la variación antigénica, un virus puede hacerse resistente a la inmunidad generada en la población por las infecciones anteriores. Las pandemias de gripe que se produjeron en 1918, 1957 y 1968 se debieron a diferentes cepas del virus, y la pandemia H1N1 de 2009 se debió a una cepa en la que cadenas del genoma ARN se mezclaron entre cepas endémicas en los cerdos, las aves de corral y los seres humanos. Son más frecuentes variantes víricas más sutiles. Hay tantos serotipos de rinovirus que la vacunación contra el catarro común puede no ser una estrategia preventiva factible. El virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH 1), que causa el sida, también es capaz de sufrir una tremenda variación antigénica debido una elevada frecuencia de errores en la transcripción inversa de su genoma ARN durante la reproducción vírica (v. capítulo 21). En estas situaciones, la vacunación profiláctica debe dirigirse contra proteínas víricas invariantes.

- ***Algunos virus inhiben la presentación de antígenos proteínicos citosólicos asociados a la clase I del MHC.*** Los virus pueden producir diversas proteínas que bloquean diferentes pasos en el procesamiento, transporte y presentación del antígeno (fig. 16-9). La inhibición de la presentación del antígeno bloquea el ensamblaje y la expresión de las moléculas estables de la clase I del MHC y la muestra de los péptidos víricos. Como resultado de ello, las células infectadas por tales virus no pueden ser reconocidas ni muertas por los CTL CD8+. Como ya se ha mencionado, a los linfocitos NK los activan células infectadas, especialmente sin moléculas de la clase I del MHC. Algunos virus pueden producir proteínas que actúan como ligandos para los receptores inhibidores de los linfocitos NK y así inhiben su activación.
- ***Algunos virus producen moléculas que inhiben la respuesta inmunitaria.*** Los poxvirus codifican moléculas que secretan



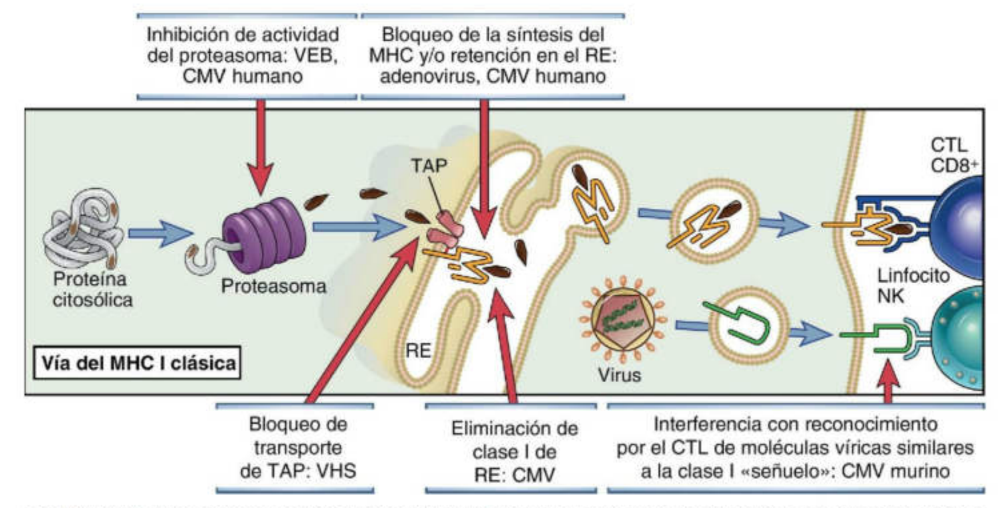



**FIGURA 16-9 Mecanismos por los que los virus inhiben el procesamiento del antígeno y su presentación.** Se muestra la vía de presentación del antígeno asociado a la clase I del MHC, con ejemplos de virus que bloquean diferentes pasos en esta vía. Además de interferir con el reconocimiento por los linfocitos T CD8+, algunos virus producen moléculas «señuelo» del MHC que se unen a receptores inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (NK). *CMV*, citomegalovirus; *RE*, retículo endoplásmico; *TAP*, transportador asociado al procesamiento del antígeno; *VEB*, virus de Epstein-Barr; *VHS*, virus del herpes simple.

las células infectadas y se unen a varias citocinas, como el IFN-γ, el TNF, la IL-1, la IL-18 y las quimiocinas. Las proteínas secretadas ligadoras de citocinas pueden actuar como antagonistas competitivos de las citocinas. El virus de Epstein-Barr produce una proteína que es homóloga a la citocina IL-10, que inhibe la activación de los macrófagos y de las células dendríticas y puede así suprimir la inmunidad celular. Estos ejemplos representan probablemente una pequeña fracción de las moléculas víricas inmunosupresoras. La identificación de estas moléculas plantea la interesante posibilidad de que los virus hayan adquirido genes que codifican inhibidores endógenos de las respuestas inmunitarias durante su paso a través de los anfitriones humanos y hayan así evolucionado hasta infectar y colonizar a los seres humanos.

- ***Algunas infecciones víricas crónicas se asocian al fracaso de las respuestas de los CTL,*** lo que permite persistir a los virus. Los estudios de una infección crónica por la coriomeningitis linfocítica en los ratones han demostrado que este tipo de deficiencia inmunitaria puede deberse a la transmisión de señales mediante receptores inhibidores de los linfocitos T, como el PD-1, que normalmente funciona para mantener la tolerancia del linfocito T frente a los antígenos propios (v. fig. 11-3). De este modo, los virus pueden haber evolucionado para explotar los mecanismos normales de la regulación inmunitaria y activar estas vías en los linfocitos T. Este fenómeno se ha llamado agotamiento, lo que implica que las respuestas inmunitarias contra los virus se inician, pero después se clausuran prematuramente. Hay pruebas del agotamiento del linfocito T CD8+ en las infecciones víricas crónicas en seres humanos, incluidas las infecciones por el VIH y el virus de la hepatitis.
- ***El virus puede infectar y matar o inactivar a linfocitos T inmunocompetentes.*** El ejemplo obvio es el VIH, que sobrevive infectando y eliminando linfocitos T CD4+, los inductores clave de las respuestas inmunitarias a los antígenos proteínicos.

## INMUNIDAD FRENTE A LOS PARÁSITOS

En la terminología de las enfermedades infecciosas, una infección parasitaria es aquella producida por parásitos de animales, como los protozoos, los helmintos y los ectoparásitos (p. ej., garrapatas y ácaros). En la actualidad, estos parásitos son responsables de una morbilidad y una mortalidad superiores a las generadas por cualquier otra clase de microorganismo infeccioso, en especial en los países en vías de desarrollo. Se calcula que alrededor del 30% de la población mundial sufre infestaciones parasitarias. Solo el paludismo afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo y es el responsable de alrededor de 500,000 muertes anuales. La magnitud de este problema de salud pública es la razón principal del gran interés existente en la vacunación contra los parásitos y en el desarrollo de la inmunoparasitología como una rama bien definida de la inmunología.

La mayoría de los parásitos tienen ciclos vitales complejos, una parte de los cuales tiene lugar en el ser humano (o en otros vertebrados), mientras que el resto depende de anfitriones intermedios, como las moscas, las garrapatas o los caracoles. El ser humano suele infectarse a través de las picaduras de los anfitriones intermedios infectados o al compartir un hábitat determinado con ese anfitrión intermedio. Por ejemplo, el paludismo y la tripanosomiasis se transmiten mediante picaduras de insectos, mientras que la esquistosomiasis lo hace por la exposición a aguas en las que viven caracoles infectados. La mayoría de las infecciones parasitarias son crónicas, dadas la debilidad de las defensas inmunitarias innatas contra ellas y la capacidad de los parásitos para evitar o resistirse a la eliminación a través de las respuestas inmunitarias adaptativas. Además, muchos antibióticos antiparasitarios no erradican con eficacia estos microorganismos. Las personas que viven en zonas endémicas necesitan tratamientos antibióticos repetidos, debido a su continua exposición, y es frecuente que el coste y los problemas logísticos hagan imposible la administración de tales tratamientos.

### Inmunidad innata frente a los parásitos

Aunque se ha demostrado que distintos protozoos y helmintos activan diferentes mecanismos de la inmunidad innata, a menudo estos organismos pueden sobrevivir y replicarse en sus anfitriones gracias a su capacidad para superar estas defensas. La respuesta inmunitaria innata más importante frente a los protozoos es la fagocitosis, pero muchos de estos parásitos resisten este tipo de eliminación e incluso pueden replicarse en el interior de los macrófagos. Algunos protozoos expresan moléculas de superficie que reconocen los TLR y activan los fagocitos. Las especies de *Plasmodium* (los protozoos responsables de paludismo), *Toxoplasma gondii* (el microorganismo que causa la toxoplasmosis) y las especies de *Cryptosporidium* (el principal parásito que produce diarrea en los pacientes infectados por el VIH) expresan lípidos glucosilfosfatidilinositol que pueden activar el TLR2 y el TLR4. Los fagocitos también pueden atacar a los parásitos helmintos y secretar sustancias microbicidas para matar a los microorganismos que son demasiado grandes para ser fagocitados. Sin embargo, muchos helmintos tienen cubiertas gruesas que los hacen resistentes a los mecanismos citocídicos de los neutrófilos y los macrófagos, y son demasiado grandes para ser ingeridos por los fagocitos. Algunos helmintos pueden activar la vía alternativa del complemento, aunque, como expondremos más adelante, los parásitos que se recuperan de anfitriones infectados parecen haber adquirido una resistencia a la lisis producida por el complemento.

**TABLA 16-4 Respuestas inmunitarias a parásitos causantes de enfermedades**

| Parásito | Enfermedades | Principales mecanismos de inmunidad protectora |
|---|---|---|
| **Protozoos** | | |
| Especies de *Plasmodium* | Paludismo | Anticuerpos y CTL CD8+ |
| *Leishmania donovani* | Leishmaniosis (mucocutánea diseminada) | Los linfocitos CD4+ $T_H1$ activan los macrófagos para que maten a los parásitos fagocitados |
| *Trypanosoma brucei* | Tripanosomiasis africana | Anticuerpos |
| *Entamoeba histolytica* | Amebiasis | Anticuerpos, fagocitosis |
| **Metazoos** | | |
| Especies de *Schistosoma* | Esquistosomiasis | Muerte por eosinófilos y macrófagos |
| Filarias (p. ej., *Wuchereria bancrofti*) | Filariasis | Inmunidad celular; ¿participación de los anticuerpos? |

Se enumeran algunos ejemplos de parásitos y de las respuestas inmunitarias frente a ellos.

## Inmunidad adaptativa frente a los parásitos

Los distintos protozoos y helmintos son muy variables en sus propiedades estructurales y bioquímicas, sus ciclos vitales y sus mecanismos patogénicos. Por tanto, no resulta sorprendente que diferentes parásitos desencadenen reacciones inmunitarias adaptativas peculiares (tabla 16-4). Los protozoos patógenos han evolucionado, en general, para sobrevivir en el interior de las células del anfitrión, por lo que la inmunidad que protege frente a estos organismos depende de mecanismos similares a los que intervienen en la eliminación de las bacterias intracelulares y los virus. Por otro lado, los metazoos como los helmintos sobreviven en los tejidos extracelulares, por lo que su eliminación depende, a menudo, de tipos especiales de respuestas de anticuerpos.

***El principal mecanismo de defensa contra los protozoos que sobreviven en el interior de los macrófagos es la inmunidad celular, en especial la activación de los macrófagos por las citocinas sintetizadas por los linfocitos $T_H1$.*** La infección de un ratón por *Leishmania major,* un protozoo que sobrevive en el interior de los endosomas de los macrófagos, es el ejemplo mejor conocido de cómo el predominio de las respuestas $T_H1$ o $T_H2$ determina la resistencia o propensión a la enfermedad (v. fig. 16-6). La resistencia a la infección se asocia a la activación de linfocitos T $CD4^+$ $T_H1$ específicos frente a *Leishmania,* que producen IFN-γ y así activan los macrófagos para destruir a los parásitos intracelulares. Por el contrario, la activación de los linfocitos $T_H2$ por los protozoos da lugar a un aumento de la supervivencia del parásito y a una exacerbación de las lesiones debido a las acciones supresoras sobre el macrófago de las citocinas $T_H2$. Un buen ejemplo de esta diferencia se observa en las infecciones por *Leishmania* en diferentes cepas de ratones endogámicos. La mayoría de estas cepas de ratones son resistentes a la infección por *L. major,* pero los ratones endogámicos BALB/c y algunas cepas relacionadas de ratones son muy sensibles y mueren si se infectan por un gran número de parásitos. Después de la infección, las cepas resistentes producen grandes cantidades de IFN-γ en respuesta a los antígenos de *Leishmania,* mientras que las cepas que son proclives a la leishmaniosis mortal producen más IL-4 en respuesta al parásito. La promoción de la respuesta $T_H1$ o la inhibición de la respuesta $T_H2$ en las cepas sensibles aumentan su resistencia a la infección. Los mecanismos de esta llamativa diferencia entre las cepas de ratones no se han definido.

Los protozoos que se replican dentro de varias células del anfitrión y lisan estas células estimulan respuestas de anticuerpos y CTL específicos, similares a los virus citopáticos. Un ejemplo de tales organismos es el parásito del paludismo, que reside, sobre todo, en los eritrocitos y en los hepatocitos durante su ciclo vital. Durante muchos años se pensó que los anticuerpos eran el principal mecanismo protector contra el paludismo, y los primeros intentos de vacunar contra esta infección se centraron en la generación de anticuerpos. Ahora está claro que las respuestas de CTL contra los parásitos que residen en los hepatocitos son una defensa importante contra la propagación de estos protozoos intracelulares. Se ha demostrado que la citocina IFN-γ protege frente a muchas infecciones por protozoos, como el paludismo, la toxoplasmosis y la criptosporidiosis.

***La defensa contra muchas infecciones helmínticas está mediada por la activación de los linfocitos $T_H2$, lo que da lugar a la producción de anticuerpos IgE y a la activación de los eosinófilos.*** Los helmintos estimulan la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ vírgenes en el subgrupo $T_H2$ de células efectoras, que secretan IL-4 e IL-5. La IL-4 estimula la producción de IgE, que se une al receptor para el Fcε de los eosinófilos y los mastocitos, y la IL-5 estimula el desarrollo de los eosinófilos y activa los eosinófilos. La IgE cubre a los parásitos, y los eosinófilos se unen a la IgE y se activan para liberar el contenido de sus gránulos, lo que destruye a los helmintos (v. capítulo 20). Las acciones combinadas de los mastocitos y los eosinófilos también contribuyen a la expulsión de los parásitos del intestino (v. fig. 10-9). La expulsión de algunos nematodos intestinales puede deberse a mecanismos dependientes de la IL-4 que no requieren IgE, como el aumento del peristaltismo.

Las respuestas inmunitarias adaptativas a los parásitos también pueden contribuir a la lesión del tejido. Algunos parásitos y sus productos inducen la aparición de respuestas granulomatosas con la fibrosis asociada. Los huevos de *Schistosoma mansoni* depositados en el hígado estimulan a los linfocitos T $CD4^+$, que, a su vez, activan los macrófagos e inducen reacciones de HTR. Las reacciones de HTR determinan la formación de granulomas alrededor de los huevos; una característica poco habitual de los granulomas, especialmente en los ratones, es su asociación a las respuestas $T_H2$. (Los granulomas son generalmente inducidos por respuestas de los linfocitos $T_H1$ frente a antígenos persistentes; v. capítulo 19.) Los granulomas inducidos por los linfocitos $T_H2$ sirven para contener a los huevos de los esquistosomas, pero la intensa fibrosis asociada a esta respuesta inmunitaria celular crónica provoca una alteración del flujo venoso hepático, hipertensión portal y cirrosis. En la filariasis linfática, los parásitos se alojan en los vasos linfáticos y causan reacciones inmunitarias celulares crónicas que acaban en fibrosis. Esto provoca una obstrucción linfática, con un linfedema intenso. Las infestaciones parasitarias crónicas y persistentes suelen asociarse a la formación de complejos de antígenos parasitarios y anticuerpos específicos. Estos complejos pueden depositarse en los vasos sanguíneos, con el desarrollo de una vasculitis, o en los glomérulos renales, con la consiguiente nefritis (v. capítulo 19). Recientemente se han descrito enfermedades por inmunocomplejos asociadas a la esquistosomiasis y al paludismo.

## Evasión inmunitaria por parte de los parásitos

***Los parásitos evitan la inmunidad protectora reduciendo su capacidad inmunógena e inhibiendo las respuestas inmunitarias del anfitrión.*** Distintos parásitos han elaborado formas notablemente eficaces de resistir la inmunidad (tabla 16-5).

- Durante sus ciclos vitales en los anfitriones vertebrados, los parásitos cambian sus antígenos de superficie. Se conocen bien dos formas de variación antigénica. La primera es una modificación de la expresión antigénica específica de

**TABLA 16-5 Mecanismos de evasión inmunitaria de los parásitos**

| Mecanismo de evasión inmunitaria | Ejemplos |
|---|---|
| Variación antigénica | Tripanosomas, *Plasmodium* |
| Resistencia adquirida al complemento, CTL | Esquistosomas |
| Inhibición de respuestas inmunitarias del anfitrión | Filaria (secundaria a obstrucción linfática), tripanosomas |
| Desprendimiento del antígeno | Entamoeba |

*CTL,* linfocito T citotóxico.

estadio, de forma que, durante los estadios de madurez del parásito en los tejidos, los antígenos producidos no son iguales a los de las fases infecciosas. Por ejemplo, el estadio de esporozoíto infeccioso de los parásitos del paludismo tiene antígenos distintos a los del merozoíto durante su residencia en el anfitrión, lo que es responsable de la infección crónica. En el momento en que el sistema inmunitario responde a la infección por los esporozoítos, el parásito se ha diferenciado ya y expresa nuevos antígenos, por lo que deja de ser una diana factible para ser eliminado por los mecanismos inmunitarios. El segundo y más notable ejemplo de variación antigénica de los parásitos es la modificación continua de los principales antígenos de superficie que se observa en los tripanosomas africanos, como *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma rhodesiense*. Esta variación antigénica continua de los tripanosomas se debe, principalmente, a cambios en la expresión de los genes que codifican los principales antígenos de superficie. Los pacientes infectados presentan ondas de parasitemia y cada onda está constituida por parásitos que expresan un antígeno distinto del de la onda anterior. Por tanto, cuando el anfitrión comienza a formar anticuerpos contra el parásito, el organismo que está creciendo ya tiene una composición antigénica distinta. En una sola infección pueden producirse más de 100 ondas de parasitemia. Una consecuencia de la variación antigénica de los parásitos es la dificultad para lograr una vacunación eficaz contra estas infecciones.

- Durante su residencia en los anfitriones vertebrados, los parásitos se hacen resistentes a los mecanismos efectores de la inmunidad. Quizá los mejores ejemplos sean las larvas de los esquistosomas, que viajan a los pulmones de los animales infectados y elaboran un tegumento resistente a la acción del complemento y de los CTL durante su migración. No se conoce la base bioquímica de este cambio.
- Los parásitos protozoos pueden esconderse del sistema inmunitario viviendo dentro de las células del anfitrión o elaborando quistes resistentes a los efectores inmunitarios. Algunos parásitos helmintos residen en las luces intestinales y están al abrigo de los mecanismos efectores inmunitarios celulares. Los parásitos también pueden perder sus cubiertas antigénicas, bien de forma espontánea o después de unirse a anticuerpos específicos. La pérdida de los antígenos vuelve a los parásitos resistentes a posteriores ataques mediados por anticuerpos. *Entamoeba histolytica* es un parásito protozoo que pierde los antígenos y puede convertirse en una forma quística en la luz del intestino grueso.
- Los parásitos inhiben las respuestas inmunitarias del anfitrión a través de múltiples mecanismos. En la esquistosomiasis grave con afectación del hígado y del bazo, y en las infecciones por filarias, se observa una anergia de los linfocitos T ante los antígenos parasitarios. No se conocen con claridad los mecanismos de la falta de respuesta inmunitaria en estos casos. En la filariasis linfática, la infección de los ganglios linfáticos con posterior alteración arquitectural podría contribuir al defecto de la inmunidad. Algunos parásitos, como *Leishmania*, estimulan la aparición de linfocitos T reguladores, que suprimen la respuesta inmunitaria lo suficiente para permitir la persistencia de los parásitos. En el paludismo y la tripanosomiasis africana aparece una inmunodepresión más inespecífica y generalizada, que se ha atribuido a la síntesis de citocinas inmunosupresoras por los macrófagos activados y los linfocitos T, así como a deficiencias en la activación de los linfocitos T.

Las consecuencias de las infestaciones parasitarias para la salud y el desarrollo económico son devastadoras. Durante muchos años se ha intentado elaborar vacunas eficaces contra estas infecciones. Aunque los avances han sido más lentos de lo que cabría esperar, la dilucidación de los mecanismos fundamentales de las respuestas inmunitarias frente a los parásitos y de la evasión por parte de estos de la inmunidad permite albergar mayores esperanzas para el futuro.

## ESTRATEGIAS PARA EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS

El nacimiento de la inmunología como ciencia se produjo con la vacunación satisfactoria contra la viruela realizada por Edward Jenner en 1796. La importancia de la inmunización profiláctica contra las enfermedades infecciosas se ilustra mejor por el hecho de que los programas mundiales de vacunación han llevado a la erradicación completa o casi completa de muchas de estas enfermedades en los países desarrollados (v. tabla 1-1). El principio fundamental de la vacunación es administrar una forma muerta o atenuada de un microorganismo infeccioso o un componente de un microbio, que no cause enfermedad pero desencadene una respuesta inmunitaria que proporcione protección contra la infección por el microbio patógeno vivo.

***El éxito de la vacunación en la erradicación de las enfermedades infecciosas depende de varias propiedades de los microbios.*** Las vacunas son eficaces si el microorganismo infeccioso no establece una latencia, si no sufre mucha o ninguna variación antigénica, y si no interfiere con la respuesta inmunitaria del anfitrión. Es difícil vacunar eficazmente contra microbios como el VIH, que establece una infección latente y es muy variable. Las vacunas son más eficaces contra las infecciones que se limitan a anfitriones humanos y no tienen reservorios animales.

***La mayoría de las vacunas que se utilizan en la actualidad actúan induciendo la inmunidad humoral.*** Los anticuerpos son el único mecanismo inmunitario que evita las infecciones, al neutralizar y eliminar a los microbios antes de que establezcan su punto de apoyo en el anfitrión. Las mejores vacunas son aquellas que estimulan el desarrollo de células plasmáticas de vida larga que producen anticuerpos de afinidad alta, así como linfocitos B memoria. Estos aspectos de las respuestas inmunitarias humorales se inducen mejor en la reacción del centro germinal (v. capítulo 12), que requiere la ayuda proporcionada por los linfocitos específicos T CD4$^+$ frente a antígenos proteínicos.

En el siguiente apartado resumiremos las formas de vacunación que se han estudiado (tabla 16-6) y sus principales valores y limitaciones.

**TABLA 16-6 Tipos de vacunas**

| Tipo de vacuna | Ejemplos |
|---|---|
| Bacterias muertas o vivas atenuadas | Bacilo de Calmette-Guérin, cólera |
| Virus vivos atenuados | Poliomielitis, rabia |
| Vacunas de subunidades (antígenos) | Toxoide tetánico, toxoide diftérico |
| Vacunas conjugadas | *Haemophilus influenzae*, neumococo |
| Vacunas sintéticas | Hepatitis (proteínas recombinantes) |
| Vectores víricos | Ensayos clínicos con antígenos del VIH en el vector de la viruela del canario |
| Vacunas de ADN | Ensayos clínicos en marcha en varias infecciones |

### Vacunas bacterianas y víricas atenuadas e inactivadas

Las vacunas compuestas por microorganismos no patógenos intactos se elaboran modificando el microorganismo de forma que deje de provocar la enfermedad (es decir, atenuando su virulencia) o matando al microorganismo, pero manteniendo, al mismo tiempo, su capacidad inmunógena. La gran ventaja de las vacunas microbianas atenuadas es que desencadenan todas las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (humoral y celular) de la misma forma que lo haría el microorganismo patógeno, por lo que constituyen el medio ideal de inducir una inmunidad protectora. El primero en demostrar que las bacterias vivas atenuadas proporcionaban inmunidad específica fue Louis Pasteur. Las vacunas de bacterias atenuadas o muertas utilizadas en la actualidad inducen una protección limitada y son eficaces solo durante períodos cortos. Las vacunas víricas vivas atenuadas suelen ser más eficaces; la poliomielitis, el sarampión y la fiebre amarilla son tres buenos ejemplos. El método más usado para producir tales virus atenuados es el paso repetido en un cultivo celular. En los últimos años se han generado mutantes sensibles a la temperatura y con eliminaciones génicas para conseguir el mismo objetivo. Las vacunas víricas inducen, a menudo, una inmunidad específica duradera, de forma que la inmunización de los niños es suficiente para conseguir protección durante toda la vida. La principal preocupación sobre las vacunas víricas o bacterianas atenuadas es la seguridad. La vacuna de la poliomielitis oral con virus vivos atenuados ha erradicado prácticamente la enfermedad, pero en casos infrecuentes el virus de la vacuna se reactiva y produce una poliomielitis paralítica. De hecho, el éxito de la vacunación mundial está creando el problema de que la enfermedad inducida por la vacuna, aunque infrecuente, podría hacerse más frecuente que la enfermedad adquirida de forma natural. Este posible problema puede abordarse volviendo a la vacuna de virus muertos con el fin de completar el programa de erradicación.

Una vacuna inactivada que se utiliza mucho y con una importancia pública considerable es la de la gripe. El virus de la gripe cultivado en huevos de pollo se usa en dos tipos de vacunas. La vacuna más frecuente es la inactivada trivalente (muerta), que se usa en la vacuna de la gripe que se administra por vía intramuscular. Cada año se seleccionan tres de las cepas del virus de la gripe más frecuentes y se incorporan a esta vacuna. Un segundo tipo de vacuna de la gripe contiene las mismas tres cepas, pero la vacuna se hace con virus vivos atenuados y se usa en forma de pulverizador nasal.

### Vacunas de antígenos (subunidades) purificados

Las vacunas de subunidades están compuestas por antígenos purificados procedentes de microorganismos o por toxinas inactivadas, y suelen administrarse con un adyuvante. Un uso eficaz de los antígenos purificados como vacunas es la prevención de las enfermedades causadas por las toxinas bacterianas. Es posible eliminar la peligrosidad de las toxinas sin que pierdan su capacidad inmunógena, y estos toxoides estimulan unas respuestas intensas de anticuerpos. La difteria y el tétanos son dos enfermedades cuyas consecuencias posiblemente mortales se han controlado en gran medida gracias a la vacunación de los niños con preparados de toxoides. Las vacunas de antígenos polisacáridos bacterianos se utilizan contra los neumococos y *H. influenzae*. Como los polisacáridos son antígenos independientes de T, tienden a desencadenar respuestas de anticuerpos de afinidad baja y pueden ser poco inmunógenas en los lactantes (que no desarrollan respuestas fuertes de anticuerpos independientes del linfocito T). Pueden generarse respuestas de anticuerpos de afinidad alta contra antígenos polisacáridos incluso en lactantes, acoplando los polisacáridos a las proteínas para formar **vacunas conjugadas.** Estas vacunas actúan como conjugados de hapteno-portador y son una aplicación práctica del principio de la cooperación entre los linfocitos T y B (v. capítulo 12). Las vacunas usadas en la actualidad frente a *H. influenzae*, el neumococo y el meningococo son vacunas conjugadas. Las vacunas proteínicas purificadas estimulan la aparición de linfocitos T cooperadores y de respuestas de anticuerpos, pero no generan una respuesta potente de CTL. La razón del escaso desarrollo de los CTL es que las proteínas exógenas (y los péptidos) son ineficaces cuando entran en la vía del MHC de la clase I de presentación del antígeno. La consecuencia es que los linfocitos T $CD8^+$ restringidos por la clase I no reconocen eficazmente las vacunas proteínicas.

### Vacunas de antígenos sintéticos

Uno de los objetivos de la investigación actual sobre vacunas es identificar los antígenos o epítopos microbianos con mayor capacidad inmunógena, sintetizarlos en el laboratorio y emplear estos antígenos sintéticos como vacunas. Es posible deducir las secuencias proteínicas de los antígenos microbianos y preparar grandes cantidades de proteínas mediante la tecnología del ADN recombinante. Las vacunas realizadas con antígenos derivados de ADN recombinante se utilizan ahora para el virus de la hepatitis, el virus del herpes simple, el virus de la enfermedad pie y boca (un patógeno importante del ganado), el virus del papiloma humano y el rotavirus. En el caso de la vacuna del papiloma humano más utilizada, que se obtuvo para evitar cánceres inducidos por virus, las proteínas víricas recombinantes de las cuatro cepas víricas (VPH 6, 11, 16 y 18) se realizan en levaduras y se combinan con un adyuvante. Los VPH 6 y 11 son causas frecuentes de verrugas y los VPH 16 y 18 son los VPH más frecuentes ligados al cáncer de cuello uterino.

### Vacunas víricas vivas con virus recombinantes

Un método reciente para obtener vacunas es introducir genes que codifican antígenos microbianos en virus no citopáticos e infectar a los sujetos con este virus. Por consiguiente, el virus actúa como una fuente de antígenos para el sujeto en que se inocula. La gran ventaja de los vectores víricos es que, como otros virus vivos, desencadenan unas respuestas inmunitarias completas, incluidas respuestas intensas de los CTL. Esta técnica se ha utilizado, sobre todo, con vectores del virus de la vacuna. La inoculación de estos virus biotecnológicos en muchas especies animales induce una inmunidad tanto humoral como celular frente al antígeno producido por el gen extraño (y, claro está, también contra los antígenos del virus de la vacuna). Un posible problema de los virus recombinantes es que pueden infectar células del anfitrión y que, aunque no sean patógenos, pueden producir antígenos que estimulen respuestas de los CTL, con la destrucción de las células del anfitrión infectadas. Estos aspectos y otros relacionados con la seguridad han limitado el uso generalizado de vectores víricos para la administración de las vacunas.

### Vacunas de ADN

Los métodos de vacunación más recientes se han desarrollado gracias a una observación inesperada. La inoculación de un plásmido que contiene ADN complementario (ADNc)

que codifica un antígeno proteínico da lugar a respuestas inmunitarias humorales y celulares. Es probable que los plásmidos penetren en las APC, como las células dendríticas, que transcriben y traducen el ADNc a proteínas inmunógenas, y que sean estas las que desencadenen respuestas específicas. Los plásmidos bacterianos son ricos en nucleótidos CpG no metilados y son reconocidos por un TLR (TLR9) situado en las células dendríticas y en otras células, por lo que provocan una respuesta inmunitaria innata que potencia la inmunidad adaptativa (v. capítulo 4). Por tanto, las vacunas con ADN plasmídico podrían ser eficaces incluso aunque se administraran sin coadyuvantes. La posibilidad de almacenar el ADN sin refrigeración para su uso de campo también hace que esta técnica resulte muy prometedora. Sin embargo, las vacunas de ADN no han sido tan eficaces como se esperaba en los ensayos clínicos, y los factores que determinan la eficacia de las vacunas de ADN, especialmente en el ser humano, aún no se han definido.

### Adyuvantes e inmunomodulares

Para que se inicien las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T contra los antígenos proteínicos, estos deben administrarse junto con coadyuvantes. Casi todos los coadyuvantes desencadenan respuestas inmunitarias innatas, con una mayor expresión de coestimuladores y la síntesis de citocinas como la IL-12, que estimulan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T. Las bacterias destruidas con calor son coadyuvantes potentes que se utilizan de forma habitual en animales de experimentación. Sin embargo, la intensa inflamación local que provocan estos coadyuvantes impide su uso en el ser humano. En la actualidad se están dedicando grandes esfuerzos a la obtención de coadyuvantes seguros y eficaces para su uso en los seres humanos. Solo se han aprobado dos para los pacientes: gel de hidróxido de aluminio (que parece promover las respuestas del linfocito B) y un preparado lipídico llamado Squalene que puede activar a los fagocitos. Una alternativa a los coadyuvantes consiste en la administración de sustancias naturales que estimulan las respuestas de linfocitos T junto con los antígenos. Por ejemplo, la IL-12 incorporada a las vacunas estimula una intensa inmunidad celular. Como ya se mencionó, el ADN plasmídico posee propiedades intrínsecas de tipo coadyuvante, y también es posible incorporar coestimuladores (moléculas B7) o citocinas a las vacunas de ADN plasmídico. Estas interesantes ideas siguen siendo experimentales.



### Inmunización pasiva

También es posible conferir inmunidad protectora mediante la inmunización pasiva, por ejemplo, administrando anticuerpos específicos. En la práctica clínica, la inmunización pasiva se utiliza, sobre todo, para el tratamiento rápido de enfermedades potencialmente mortales producidas por toxinas, como el tétanos, y para la protección frente a la rabia y la hepatitis. Los anticuerpos contra el veneno de serpiente pueden salvar la vida cuando se administran después de mordeduras de serpientes venenosas. La inmunidad pasiva es de corta duración, ya que el anfitrión no responde a la inmunización y la protección solo se mantiene mientras persiste el anticuerpo inyectado. Además, la inmunización pasiva no induce memoria, por lo que el paciente no queda protegido contra una exposición posterior a la toxina o al microorganismo en cuestión.

## RESUMEN

- La interacción entre el sistema inmunitario y los microorganismos infecciosos es una relación dinámica que se establece entre los mecanismos del anfitrión dirigidos a eliminar la infección y las estrategias microbianas diseñadas para permitir la supervivencia ante estos mecanismos de defensa poderosos. Distintos tipos de microbios estimulan diferentes tipos de respuestas inmunitarias y han desarrollado mecanismos peculiares para evitar la inmunidad. En algunas infecciones, la respuesta inmunitaria es la causa de una lesión de los tejidos y de enfermedad.
- La inmunidad innata contra las bacterias extracelulares está mediada por fagocitos y por el sistema del complemento (la vía alternativa y la vía de las lectinas).
- La principal respuesta inmunitaria adaptativa contra las bacterias extracelulares consta de anticuerpos específicos que opsonizan las bacterias para su fagocitosis y activan el sistema del complemento. Además, los anticuerpos específicos neutralizan las toxinas producidas por estas bacterias. Algunas toxinas bacterianas son potentes inductores de la síntesis de citocinas, que son las responsables de gran parte de las alteraciones sistémicas asociadas a las infecciones diseminadas graves provocadas por estos microbios.
- La inmunidad innata contra las bacterias intracelulares está mediada en gran parte por los macrófagos. Sin embargo, las bacterias intracelulares pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células del anfitrión, incluidos los fagocitos, ya que han elaborado mecanismos que les permiten resistir la degradación intracelular.
- La inmunidad adaptativa frente a las bacterias intracelulares es, principalmente, de tipo celular y consiste en la activación de los macrófagos por los linfocitos T $CD4^+$ y la eliminación de las células infectadas por los CTL $CD8^+$. La respuesta anatomopatológica característica a la infección por bacterias intracelulares es la inflamación granulomatosa.
- Las respuestas protectoras frente a los hongos dependen fundamentalmente de la inmunidad innata, mediada por los neutrófilos y los macrófagos, y de la inmunidad adaptativa celular y humoral. Los fagocitos y un sistema inmunitario competente eliminan generalmente los hongos con facilidad, por lo que las infecciones micóticas diseminadas afectan, casi siempre, a las personas inmunodeprimidas.
- La inmunidad innata frente a los virus está mediada por interferones del tipo 1 y linfocitos NK. Los anticuerpos neutralizantes protegen contra la entrada de los virus en las células durante las primeras fases de la infección y, más tarde, cuando los virus salen de las células infectadas destruidas. El principal mecanismo de defensa contra la infección establecida es la destrucción de las células infectadas por los CTL. Estos pueden contribuir a la lesión hística incluso aunque los virus infecciosos no sean peligrosos en sí mismos. Los virus evitan las respuestas inmunitarias gracias a la variación antigénica, la inhibición de la presentación de antígenos y la síntesis de moléculas inmunosupresoras.
- Los parásitos de los animales, como los protozoos y los helmintos, producen infecciones crónicas y persistentes,

porque la inmunidad innata contra ellos es débil y los parásitos han desarrollado a lo largo de su evolución múltiples mecanismos para evitar la inmunidad específica y resistirse a ella. La diversidad estructural y antigénica de los parásitos patógenos se refleja en la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias adaptativas que desencadenan. Los protozoos que viven en el interior de las células del anfitrión son destruidos por la inmunidad celular, mientras que los helmintos son eliminados por los anticuerpos IgE y los eosinófilos, así como por otros leucocitos. Los parásitos evitan el sistema inmunitario modificando sus antígenos durante su residencia en los anfitriones vertebrados, adquiriendo resistencia a los mecanismos efectores de la inmunidad y enmascarando y desprendiéndose de sus antígenos de superficie.

- La vacunación es una estrategia poderosa para evitar las infecciones. Las vacunas más eficaces son las que estimulan la producción de anticuerpos de afinidad alta y linfocitos memoria. Se utilizan muchos tipos de vacunación en la clínica y se están ensayando en varias infecciones.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Principios generales

Alcais A, Abel L, Casanova J-L: Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm, *Journal of Clinical Investigation* 119:2506-2514, 2009.

Dorhol A, Kaufmann SH: Fine-tuning T cell responses during infection, *Current Opinion in Immunology* 21:367-377, 2009.

Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens, *Cell* 124:767-782, 2006.



### Inmunidad frente a las bacterias extracelulares e intracelulares

Baxt LA, Garza-Mayers AC, Goldberg MB: Bacterial subversion of host immune pathways, *Science* 340:697-701, 2013.

Brodsky IE, Medzhitov R: Targeting of immune signaling networks by bacterial pathogens, *Nature Cell Biology* 11:521-526, 2009.

Curtis MM, Way SS: Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens, *Immunology* 126:177-185, 2009.

O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al: The immune response in tuberculosis, *Annual Review of Immunology* 31:475-527, 2013.

### Inmunidad frente a los virus

Antoniou AN, Powis SJ: Pathogen evasion strategies for the major histocompatibility complex class I assembly pathway, *Immunology* 124:1-12, 2008.

Klenerman P, Hill A: T cells and viral persistence: lessons from diverse infections, *Nature Immunology* 6:873-879, 2005.

Perry AK, Chen G, Zheng D, Tang H, Cheng G: The host type I interferon response to viral and bacterial infections, *Cell Research* 15:407-422, 2005.

Rouse BT, Seherwat S: Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nature Reviews Immunology* 10:514-526, 2010.

Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R: Redefining chronic viral infection, *Cell* 138:30-50, 2009.

Yan N, Chen ZJ: Intrinsic antiviral immunity, *Nature Immunology* 13:214-222, 2012.

### Inmunidad frente a los hongos

Romani L: Immunity to fungal infections, *Nature Reviews Immunology* 11:275-288, 2011.

Wuthrich M, Deepe GS, Klein B: Adaptive immunity to fungi, *Annual Review of Immunology* 30:115-148, 2012.

### Inmunidad frente a los parásitos

Good MF, Xu H, Wykes M, Engwerda CR: Development and regulation of cell-mediated immune responses to the blood stages of malaria: implications for vaccine research, *Annual Review of Immunology* 23:69-99, 2005.

Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas A-M, Marsh K: Immunity to malaria: more questions than answers, *Nature Immunology* 9:725-732, 2008.

Maizels RM, Pearce EJ, Artis D, Yazdanbaksh M, Wynn TA: Regulation of pathogenesis and immunity in helminth infections, *Journal of Experimental Medicine* 201:2059-2066, 2009.

McCulloch R: Antigenic variation in African trypanosomes: monitoring progress, *Trends in Parasitology* 20:117-121, 2004.

### Vacunas y adyuvantes

Brunner R, Jensen-Jarolim E, Pali-Scholl I: The ABC of clinical and experimental adjuvants—a brief overview, *Immunology Letters* 128:29-35, 2010.

Donnelly JJ, Wahren B, Liu MA: DNA vaccines: progress and challenges, *Journal of Immunology* 175:633-639, 2005.

Harris J, Sharp FA, Lavelle EC: The role of inflammasomes in the immunostimulatory effects of particulate vaccine adjuvants, *European Journal of Immunology* 40:634-638, 2010.

Koff WC, Burton DR, Johnson PR, et al: Accelerating next-generation vaccine development for global disease prevention, *Science* 340, 2013, 1232910.

CAPÍTULO

# 17

# Inmunología del trasplante



El trasplante es un tratamiento usado ampliamente para sustituir órganos y tejidos que no funcionan por órganos o tejidos sanos. Desde un punto de vista técnico, el trasplante es el proceso de tomar células, tejidos u órganos, llamados **injerto,** de un sujeto y colocarlos en otro (habitualmente) diferente. El sujeto que proporciona el injerto se llama **donante** y el que lo recibe **receptor** o **anfitrión.** Si el injerto se coloca en su localización anatómica normal, al procedimiento se le llama trasplante ortotópico; si el injerto se coloca en un lugar diferente, al procedimiento se le llama trasplante heterotópico. **Transfusión** se refiere a la transferencia de células sanguíneas circulantes o plasma de un sujeto a otro. El trasplante clínico para tratar enfermedades humanas ha aumentado de forma estable durante los últimos 45 años. En la actualidad, se usan ampliamente los trasplantes de células hematopoyéticas, riñones, hígados y corazones, y los trasplantes de otros órganos, como pulmón y páncreas, se están haciendo más frecuentes (fig. 17-1). Hoy en día se realizan al año más de 30,000 trasplantes de riñón, corazón, pulmón e hígado en EE. UU. Además, ahora se están intentando trasplantar otros muchos órganos o células, incluidas las células troncales tisulares.



Una vez superado el desafío técnico del trasplante quirúrgico de los órganos, pronto quedó claro que la respuesta inmunitaria contra los tejidos injertados era la principal barrera al trasplante. Controlar esta respuesta inmunitaria es la clave para un trasplante satisfactorio. Este conocimiento ha llevado al desarrollo de la inmunología del trasplante como una disciplina incluida dentro del tema más amplio de la inmunología, y este es el contenido del capítulo.

## PRINCIPIOS GENERALES DE LA INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Basándose en estudios experimentales y observaciones clínicas, ahora se han establecido varios principios que se aplican a las reacciones a los trasplantes y no a otras respuestas inmunitarias. Estas se resumen a continuación.

***El trasplante de células o tejidos de un sujeto a otro con una composición génica distinta conduce al rechazo del trasplante debido a una respuesta inmunitaria adaptativa.*** Este problema se apreció, en primer lugar, cuando los intentos de sustituir piel dañada en pacientes quemados con piel procedente de donantes no emparentados resultaron siempre infructuosos. Al cabo de 1 a 2 semanas, la piel trasplantada sufría una necrosis y se desprendía. El fracaso de los injertos llevó a Peter Medawar y a otros investigadores a estudiar el trasplante de piel en modelos animales. Estos experimentos determinaron que el fracaso del injerto de piel se debía a una reacción inflamatoria llamada **rechazo.** La conclusión de que el rechazo del injerto es el resultado de una respuesta inmunitaria adaptativa procedió de experimentos que demostraron que el proceso disfrutaba de memoria y especificidad, y estaba mediado por los linfocitos (fig. 17-2). Por ejemplo, el rechazo se produce

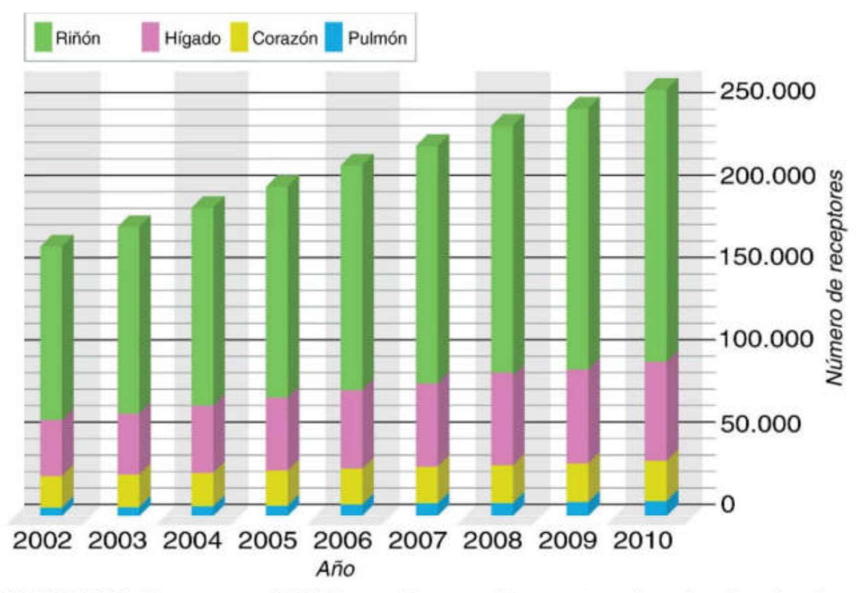



**FIGURA 17-1 Personas en EE. UU. que viven con órganos trasplantados funcionales, 2002-2010.** *(Datos tomados de* SRTR annual report 2012. *Disponible en:* http://www.srtr.org *. Acceso abril de 2013.)*

10 a 14 días después del primer trasplante de un donante a un receptor no idéntico (lo que se llama rechazo de primer grupo) y de forma más rápida tras el segundo trasplante del mismo donante en este receptor (lo que se llama rechazo de segundo grupo), lo que implica que el receptor recordaba el tejido injertado. Los sujetos que han rechazado un injerto de un donante muestran un rechazo acelerado de otro injerto del mismo donante, pero no de un donante diferente, lo que demuestra que el proceso del rechazo es específico desde un punto de vista inmunitario. Estos resultados experimentales se repitieron en el trasplante clínico. Quizás la prueba más convincente que demuestra que el rechazo del aloinjerto es una respuesta inmunitaria adaptativa fue la observación de que la capacidad de rechazar rápidamente un trasplante puede transferirse con linfocitos procedentes de un anfitrión sensibilizado a uno virgen.

Los inmunólogos del trasplante han elaborado un vocabulario especial para describir los tipos de células y tejidos que se encuentran en el marco del trasplante. Un injerto trasplantado de un sujeto a sí mismo se llama **injerto autógeno.** Un injerto trasplantado entre dos sujetos con una composición génica idéntica se llama **injerto singénico.** Un injerto trasplantado entre dos sujetos de la misma especie con una composición génica diferente se llama **injerto alógeno** (o **aloinjerto**). Un injerto trasplantado entre sujetos de diferentes especies se llama **injerto xenógeno** (o **xenoinjerto**). Las moléculas que son reconocidas como extrañas en los aloinjertos se llaman **aloantígenos** y en los xenoinjertos se llaman **xenoantígenos.** Los linfocitos y los anticuerpos que reaccionan con los aloantígenos o los xenoantígenos se describen como **alorreactivos** o **xenorreactivos,** respectivamente.

La mayor parte de este capítulo se centra en el trasplante alógeno, porque es mucho más frecuente y mejor conocido que el trasplante xenógeno, que se expondrá brevemente al final del capítulo. Consideraremos los aspectos inmunitarios básicos y algunos aspectos de la práctica clínica del trasplante. Concluiremos el capítulo con una exposición del trasplante de célula troncal hematopoyética, que plantea aspectos especiales que no suelen encontrarse en los trasplantes de órganos sólidos.

## RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS A LOS ALOINJERTOS

Los aloantígenos desencadenan respuestas inmunitarias celulares y humorales. En este apartado expondremos los mecanismos moleculares y celulares del alorreconocimiento, haciendo énfasis en la naturaleza de los antígenos del injerto que estimulan las respuestas alógenas y las propiedades de los linfocitos respondedores.

### Naturaleza de los aloantígenos

***Los antígenos que estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los aloinjertos son proteínas de histocompatibilidad, codificadas por genes polimórficos que difieren entre los individuos.*** Como hemos expuesto en el capítulo 6, todos los animales de una cepa endogámica tienen la misma composición génica, y son homocigóticos respecto a todos los genes (excepto los cromosomas sexuales en los machos). Por el contrario, los animales endogámicos de diferentes cepas, y los sujetos de especies exogámicas (excepto los gemelos idénticos), difieren en los genes que heredan, incluidos los genes de histocompatibilidad. Las reglas básicas de la inmunología del trasplante, que se establecieron por primera vez a partir de experimentos realizados sobre todo con ratones con unas características génicas definidas, son las siguientes (fig. 17-3).

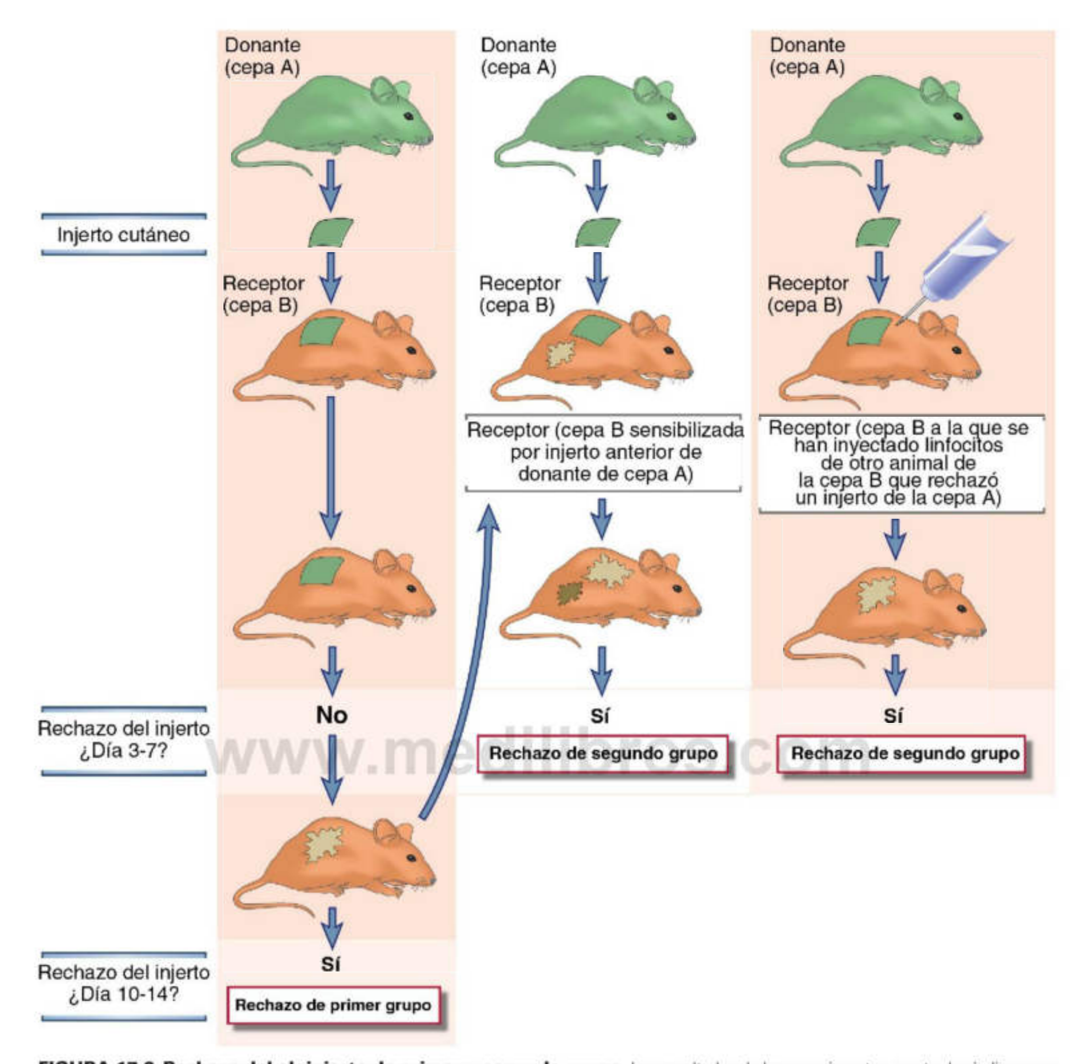




**FIGURA 17-2 Rechazo del aloinjerto de primer y segundo grupo.** Los resultados de los experimentos mostrados indican que el rechazo del injerto revela las características de las respuestas inmunitarias adaptativas, es decir, la memoria y la mediación por linfocitos. Una cepa B de ratones endogámicos rechazará un injerto de una cepa de ratones endogámicos A con una cinética de primer grupo *(grupo izquierdo)*. Una cepa de ratones endogámicos B sensibilizada por un injerto anterior de una cepa de ratones endogámicos A rechazará un segundo injerto de una cepa de ratones endogámicos A con una cinética de segundo grupo *(grupo intermedio)*, lo que demuestra la memoria. Una cepa de ratones endogámicos B a la que se inyectan linfocitos de otra cepa de ratones B que ha rechazado un injerto de la cepa A rechazará un injerto de una cepa A con una cinética de segundo grupo *(grupo derecho)*, lo que demuestra la función de los linfocitos en la mediación del rechazo y la memoria. Una cepa de ratones endogámicos B sensibilizada con un injerto anterior de una cepa A rechazará un injerto de una tercera cepa no emparentada con una cinética de primer grupo, lo que demuestra así otra característica de la inmunidad adaptativa, la especificidad *(no mostrado)*. Los injertos singénicos nunca se rechazan *(no mostrado)*.

- Las células u órganos trasplantados entre sujetos con una carga génica idéntica (gemelos idénticos o miembros de la misma cepa endogámica de animales) nunca se rechazan.
- Las células u órganos trasplantados entre personas con una carga génica que no es idéntica o entre miembros de dos cepas endogámicas diferentes de una especie siempre se rechazan.
- La descendencia de un cruce entre dos cepas endogámicas diferentes de animales no rechazará injertos de cualquiera de sus progenitores. En otras palabras, un animal (A × B) $F_1$ no rechazará injertos de un animal de la cepa A ni de la cepa B. (Esta regla se viola en el trasplante de médula ósea, que expondremos más adelante en este capítulo.)
- Un injerto obtenido de la descendencia de dos cepas endogámicas diferentes de animal será rechazado por cualquiera de sus progenitores. En otras palabras, un injerto de un animal (A × B)$F_1$ será rechazado por un animal de la cepa A o B.

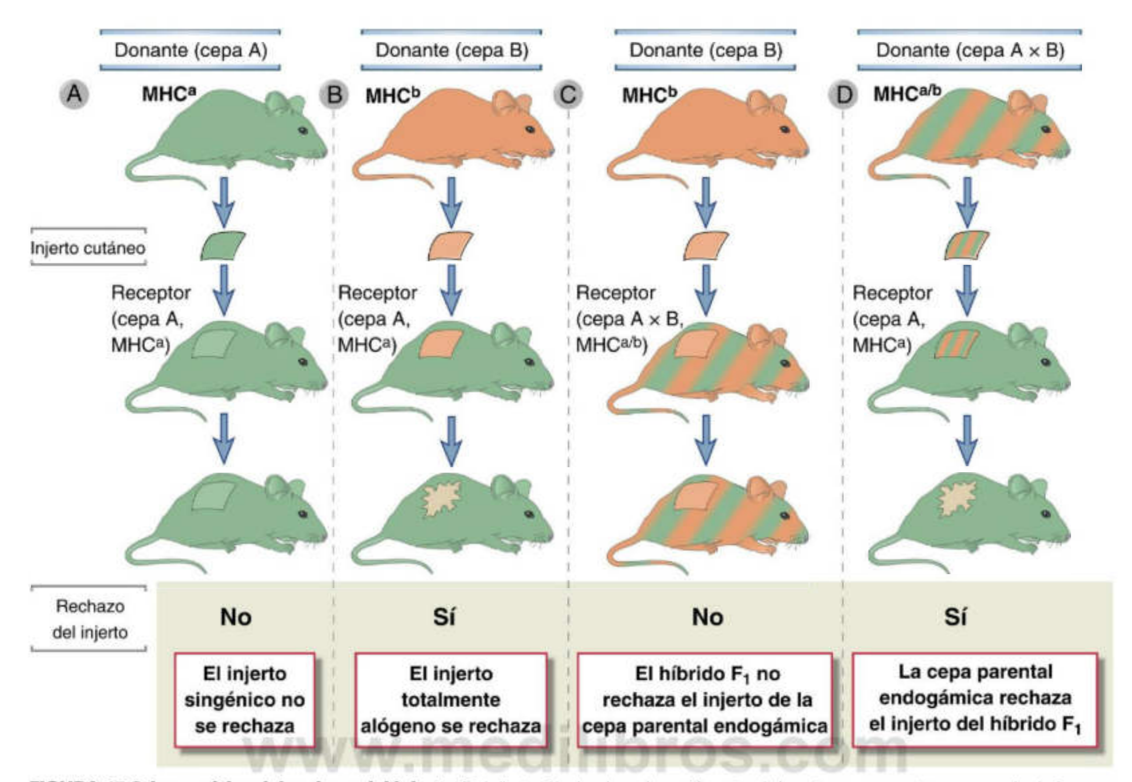




**FIGURA 17-3 La genética del rechazo del injerto.** En la ilustración, los dos colores diferentes de los ratones representan cepas endogámicas con diferentes haplotipos del MHC. Los alelos del MHC heredados de los dos progenitores se expresan de forma codominante en la piel de una descendencia A × B y, por tanto, estos ratones se representan con los dos colores. Los injertos singénicos no se rechazan **(A).** Los aloinjertos siempre se rechazan **(B).** Los injertos de un progenitor A o B no serán rechazados por una descendencia (A × B)F1 **(C),** pero los injertos de la descendencia serán rechazados por cualquiera de los progenitores **(D).** Estos fenómenos se deben al hecho de que los productos génicos del MHC son responsables del rechazo del injerto; los injertos se rechazan solo si expresan algún tipo del MHC (representado en verde o naranja) que no expresa el ratón receptor.

Tales resultados inducen a pensar que las moléculas presentes en los injertos que son responsables del rechazo deben ser polimórficas y que su expresión debe ser codominante. **Polimórfico** se refiere al hecho de que estos antígenos del injerto difieren entre los sujetos de una especie (aparte de los gemelos idénticos) o entre diferentes cepas endogámicas de animales. Expresión codominante significa que cada sujeto hereda genes que codifican estas moléculas de los dos progenitores y que se expresan los dos alelos procedentes de los progenitores. Por tanto, los animales $(A \times B)F_1$ expresan los alelos A y B y ven los tejidos A y B como propios, mientras que los animales endogámicos A o B expresan solo un alelo y ven los tejidos $(A \times B)F_1$ como parcialmente extraños. Este es el motivo por el que un animal $(A \times B)F_1$ no rechaza injertos de las cepas A ni B y por el que los receptores de las cepas A y B rechazan un injerto $(A \times B)F_1$.

***Las moléculas responsables de las reacciones fuertes (rápidas) de rechazo se llaman moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés* major histocompatibility complex*).*** George Snell et al. produjeron parejas de cepas congénicas de ratones endogámicos, que se criaron para tener la misma composición génica salvo los genes necesarios para el rechazo del injerto. Usaron estos ratones con el fin de identificar los genes polimórficos que codifican las dianas moleculares del rechazo del aloinjerto, que se llamaron genes del MHC. Los trasplantes de la mayoría de los tejidos entre cualquier pareja de sujetos, excepto los gemelos idénticos, se rechazarán, porque las moléculas del MHC son tan polimórficas que dos individuos no heredan las mismas. Como se expuso en el capítulo 6, la función normal de las moléculas del MHC es presentar péptidos derivados de antígenos proteínicos de forma que puedan ser reconocidos por los linfocitos T. La función de las moléculas del MHC como antígenos que causan el rechazo del injerto es una consecuencia de la naturaleza del reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T, como expondremos después. Recuerde que las moléculas del MHC humano se llaman antígenos leucocíticos humanos (HLA, del inglés *human leucocyte antigen*) y, en el contexto del trasplante humano, los términos MHC y HLA se usan de forma intercambiable.

En el marco de cualquier trasplante entre un donante y un receptor que no tienen los mismos genes, habrá antígenos polimórficos aparte de las moléculas del MHC contra las que el receptor puede montar una respuesta inmunitaria. Estos antígenos suelen inducir reacciones de rechazo débiles o más lentas (más graduales) que las moléculas del MHC y por ello reciben el nombre de **antígenos de histocompatibilidad secundarios.** La mayoría de los antígenos de histocompatibilidad secundarios son proteínas que se procesan y presentan a los linfocitos T del anfitrión asociados a moléculas propias del MHC situadas en las células presentadoras de antígenos (APC) del anfitrión, como cualquier antígeno proteínico. Se desconoce

**FIGURA 17-4 Alorreconocimiento directo e indirecto del antígeno. A.** El alorreconocimiento directo del antígeno se produce cuando los linfocitos T se unen directamente a una molécula alógena intacta del MHC en una APC del injerto (donante) **B.** El alorreconocimiento indirecto del antígeno se produce cuando las moléculas alógenas del MHC procedentes de las células del injerto son captadas y procesadas por una APC del receptor y moléculas del MHC del receptor (propias) ligan fragmentos peptídicos de moléculas alógenas del MHC que contienen aminoácidos polimórficos y los presentan. *APC,* célula presentadora de antígenos.

la relevancia de los antígenos de histocompatibilidad secundarios en el trasplante clínico de órganos sólidos, sobre todo porque se ha obtenido un escaso éxito en la identificación de los antígenos relevantes. En los ratones, el antígeno H-Y del macho parece ser la diana del reconocimiento inmunitario por las receptoras hembra de los injertos de donantes macho. Aunque en los seres humanos hay un riesgo ligeramente superior de rechazo de trasplantes cardíacos de donantes masculinos en los receptores femeninos, comparado con el de los trasplantes entre sujetos del mismo sexo, dada la escasez de donaciones de corazones, el emparejamiento en función del sexo no es práctico. Los antígenos de histocompatibilidad secundarios desempeñan una función más significativa en la estimulación de las respuestas del injerto contra anfitrión tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas, que se expondrá más adelante, pero tampoco se ha definido la naturaleza de los antígenos relevantes en este marco.

## Reconocimiento de los aloantígenos por los linfocitos T

***Las moléculas alógenas del MHC de un injerto pueden presentarse para su reconocimiento por los linfocitos T de dos formas muy diferentes, llamadas vías directa e indirecta*** (fig. 17-4). Los estudios iniciales demostraron que los linfocitos T de un receptor de un injerto reconocen moléculas intactas y sin procesar del MHC presentes en el injerto, y a esto se le llama **reconocimiento directo de aloantígenos.** Estudios posteriores mostraron que, a veces, los linfocitos T del receptor reconocen moléculas del MHC del injerto solo en el contexto de las moléculas del MHC del receptor, lo que implica que las moléculas del MHC del receptor deben estar presentando proteínas alógenas del MHC del injerto a los linfocitos T del receptor. Este proceso se llama **reconocimiento indirecto** y es prácticamente el mismo que el reconocimiento de cualquier antígeno proteínico extraño (p. ej., microbiano). No solo las moléculas del MHC, sino los antígenos de histocompatibilidad secundarios pueden presentarse a los linfocitos T del anfitrión mediante la vía indirecta. El reconocimiento directo o indirecto por el linfocito T de los aloantígenos es un primer paso en la mayoría de las formas de rechazo del aloinjerto. Es probable que, independientemente de la vía y de qué antígenos sean reconocidos por los linfocitos T del anfitrión, la respuesta inicial tenga lugar en los ganglios linfáticos que drenan el injerto, como expondremos más adelante. En este caso, las APC portadoras del antígeno deben ser capaces de migrar desde el injerto hasta los ganglios linfáticos.

### Reconocimiento directo de aloantígenos del MHC en las células del donante

***En el reconocimiento directo, las moléculas intactas del MHC presentadas por células en el injerto son reconocidas por los linfocitos T del receptor sin necesidad de APC del anfitrión*** (v. fig. 17-5, *A*). Puede resultar desconcertante que los linfocitos T seleccionados normalmente durante su maduración para que estén restringidos por el MHC propio sean capaces de reconocer moléculas del MHC extrañas (alógenas o xenógenas). Una probable explicación es que los receptores del linfocito T (TCR) tengan una especificidad heredada hacia las moléculas del MHC, independientemente de que sean propias o ajenas. En otras palabras, los genes del TCR han evolucionado para codificar una estructura receptora que tiene una afinidad intrínseca hacia las moléculas del MHC, independientemente de si son propias o extrañas. Durante el desarrollo del linfocito T en el timo, la selección positiva da lugar a la supervivencia de linfocitos T con una reactividad débil hacia el MHC propio y, entre estos linfocitos T, puede haber muchos con una reactividad fuerte frente a moléculas alógenas del MHC. Aunque la selección negativa en el timo elimina eficientemente los linfocitos T con afinidad alta hacia el MHC propio (v. capítulos 8 y 15), no elimina necesariamente a los linfocitos T que se unen con fuerza a moléculas alógenas del MHC, simplemente porque en el timo no se presentan estas moléculas. El resultado es que el repertorio maduro tiene una afinidad intrínseca débil hacia las moléculas propias del MHC e incluye muchos linfocitos T que se unen a moléculas alógenas del MHC con afinidad alta. Por tanto, uno puede pensar que el alorreconocimiento directo es un ejemplo de reacción cruzada inmunitaria en la que un linfocito T que fue seleccionado para estar restringido por el MHC propio es capaz de unirse a moléculas alógenas del MHC con una

estructura similar con la suficiente afinidad alta como para permitir la activación del linfocito T.

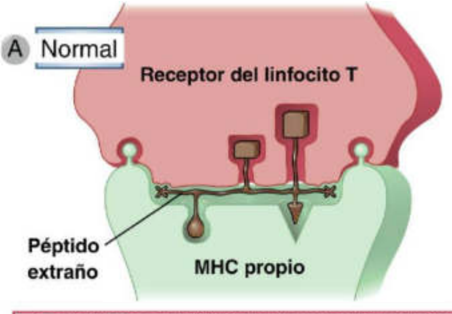
Las moléculas del MHC que se expresan en las superficies celulares contienen normalmente péptidos unidos, y, en algunos casos, los péptidos forman parte de estructuras reconocidas por linfocitos T alorreactivos, exactamente como la función de los péptidos en el reconocimiento normal de antígenos extraños por los linfocitos T restringidos por el MHC propio (fig. 17-5, *B*). Aunque estos péptidos pueden derivar de proteínas presentes en el donante y el receptor, en las células del injerto, se muestran mediante moléculas del MHC alógenas. Por tanto, los complejos de péptidos (propios y extraños) con moléculas del MHC alógenas se mostrarán diferentes a los complejos péptido propio-MHC propio. En otros casos, el reconocimiento directo y la activación de un linfocito T alorreactivo puede tener lugar independientemente de qué péptido lleve la molécula del MHC alógena, porque los aminoácidos polimórficos de la molécula del MHC alógena forman una estructura que recuerda a la del MHC propio más el péptido (fig. 17-5, *C*).

***Las respuestas del linfocito T a moléculas del MHC alógenas presentadas de forma directa son muy fuertes, porque hay una elevada frecuencia de linfocitos T que pueden reconocer directamente cualquier MHC alógena.*** Se calcula que hasta el 1-2% de todos los linfocitos T de un sujeto reconocerán directamente una molécula del MHC alógena en una célula de un donante, lo que es 100 a 1,000 veces más que la frecuencia de linfocitos T específicos frente a cualquier péptido microbiano mostrado por moléculas del MHC propias. Hay varias explicaciones para esta elevada frecuencia de linfocitos T que pueden reconocer directamente alo-MHC.

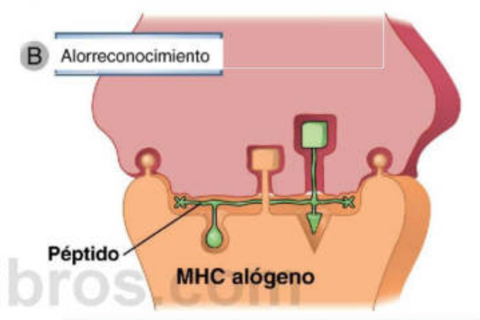


- Muchos péptidos diferentes derivados de proteínas celulares del donante pueden combinarse con una sola molécula del MHC alógena, y cada una de estas combinaciones péptido-MHC puede en teoría activar un clon diferente de linfocitos T del receptor. Esto se debe a que el surco de unión al péptido de las moléculas del MHC puede acomodar muchos péptidos diferentes, y cada péptido combinado con la misma molécula del MHC será visto de forma diferente por los TCR y se unirá a diferentes clones de linfocitos T.
- Cada APC expresa miles de copias de diferentes moléculas del MHC en su superficie, y si son moléculas de MHC extrañas, muchas o todas ellas pueden ser reconocidas por linfocitos T alorreactivos. Por el contrario, en el caso de una infección, menos del 1% (y quizás hasta tan solo el 0.1%) de las moléculas del MHC propias en la APC presentan normalmente cualquier péptido microbiano a la vez, y solo estos pueden ser reconocidos por los linfocitos T específicos frente al antígeno microbiano.
- Muchos de los linfocitos T que responden a una molécula del MHC alógena, incluso ante una primera exposición, son linfocitos T memoria. Es probable que estos linfocitos memoria se generen durante la exposición previa a otros antígenos extraños (p. ej., microbianos) y reaccionen de forma cruzada con moléculas del MHC alógenas. Estos linfocitos memoria no son solo poblaciones expandidas de células específicas frente al antígeno sino también respondedores más rápidos y poderosos que los linfocitos vírgenes, y así contribuyen a la mayor fuerza de la respuesta alorreactiva del linfocito T.

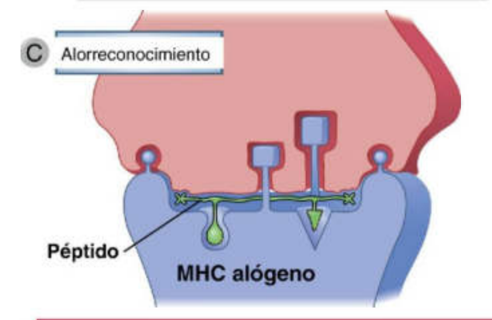
El alorreconocimiento directo puede generar linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ que reconozcan antígenos del injerto y contribuyan al rechazo. Este aspecto de la respuesta del linfocito T autorreactivo se describirá más adelante.




La molécula del MHC propio presenta el péptido extraño al linfocito T seleccionado para reconocer el MHC propio débilmente, pero puede reconocer también complejos MHC propio-péptido extraño




El linfocito T restringido por el MHC propio reconoce la molécula del MHC alógeno, cuya estructura se parece al complejo MHC propio-péptido extraño




El linfocito T restringido por el MHC propio reconoce una molécula del MHC alógena cuya estructura se parece al complejo MHC propio-péptido extraño

**FIGURA 17-5 Base molecular del reconocimiento directo de moléculas alógenas del MHC.** El reconocimiento directo de moléculas alógenas del MHC puede concebirse como una reacción cruzada en la que un linfocito T específico frente a un complejo molécula del MHC propio-péptido extraño **(A)** reconoce también una molécula alógena del MHC **(B, C)**. Los péptidos que se unen a moléculas del MHC en el injerto pueden contribuir al alorreconocimiento **(B)** o no **(C)**.

#### *Reconocimiento indirecto de aloantígenos*

***En la vía indirecta, las moléculas del MHC del donante (alógeno) son capturadas y procesadas por APC del receptor, y los péptidos derivados de las moléculas alógenas del MHC se presentan asociados a moléculas propias del MHC*** (v. fig. 17-4, *B*). De este modo, los péptidos procedentes de moléculas alógenas del MHC los muestran las APC del anfitrión y los reconocen los linfocitos T como los antígenos proteínicos extraños tradicionales. Como las moléculas alógenas del MHC tienen secuencias de aminoácidos diferentes de las del anfitrión, pueden generar péptidos extraños asociados a moléculas propias del MHC situados en la superficie de las APC del anfitrión. De hecho, las moléculas del MHC son las proteínas más polimórficas del genoma; por tanto, cada molécula alógena del MHC puede dar lugar a múltiples péptidos extraños para el anfitrión, cada uno reconocido por diferentes linfocitos T. La presentación indirecta puede dar lugar al alorreconocimiento por parte de los linfocitos T $CD4^+$, porque las APC del anfitrión adquieren, sobre todo, el aloantígeno a través de la vía vesicular endosómica (es decir, como una consecuencia de la fagocitosis) y lo presentan, por tanto, las moléculas de la clase II del MHC. Algunos antígenos de las células del injerto fagocitado parecen entrar en la vía de presentación de la clase I del MHC del antígeno y son reconocidos indirectamente por los linfocitos T $CD8^+$. Este fenómeno es un ejemplo de una presentación cruzada o cebado cruzado (v. fig. 6-20), en el que las células dendríticas ingieren antígenos de otra célula, del injerto, y los presentan en moléculas de la clase I del MHC para activar (o cebar) a los linfocitos T $CD8^+$.

Las pruebas de que el reconocimiento indirecto de moléculas alógenas del MHC interviene de forma significativa en el rechazo del injerto se obtuvieron en estudios realizados con ratones con genes inactivados que no expresan la clase II del MHC. Por ejemplo, los injertos cutáneos de los ratones donantes que carecen de la clase II del MHC son capaces de inducir respuestas de linfocitos T $CD4^+$ del receptor (es decir, restringidos por la clase II del MHC) frente a los péptidos derivados de moléculas de la clase I del MHC del donante. En estos experimentos, las moléculas de la clase I del MHC del donante son procesadas y presentadas por moléculas de la clase II situadas en las APC del receptor y estimulan a los linfocitos T cooperadores del receptor. También se han obtenido pruebas de que la presentación indirecta del antígeno puede contribuir al rechazo tardío de aloinjertos humanos. Los linfocitos T $CD4^+$ de receptores de aloinjertos de corazón e hígado reconocen y son activados por péptidos derivados del MHC del donante cuando los presentan las APC del propio paciente.

La importancia relativa del alorreconocimiento directo e indirecto en el rechazo del injerto es motivo de debate continuo. A menudo se dice que el rechazo agudo del injerto está mediado principalmente por el reconocimiento directo de aloantígenos, sobre todo por linfocitos T $CD8^+$ que destruyen directamente el injerto, mientras que el rechazo crónico del injerto tiene un componente mayor de reconocimiento indirecto, lo que da lugar a la activación de los linfocitos T $CD4^+$, que induce el rechazo sobre todo desencadenando una inflamación mediada por citocinas y ayudando a los linfocitos B a producir anticuerpos contra los aloantígenos.

## Activación y funciones efectoras de los linfocitos alorreactivos

Cuando los linfocitos reconocen aloantígenos, se activan para proliferar, diferenciarse y realizar funciones efectoras que pueden dañar a los injertos. Los pasos de activación son similares a los que hemos descrito para los linfocitos que reaccionan frente a antígenos microbianos.

#### *Activación de linfocitos T alorreactivos*

***La respuesta del linfocito T a un órgano injertado puede iniciarse en los ganglios linfáticos que drenan el injerto*** (fig. 17-6). La mayoría de los órganos contienen APC residentes, como las células dendríticas, y por tanto el trasplante de estos órganos en un receptor alógeno proporciona APC que expresan moléculas del MHC del donante, así como coestimuladores. Se cree que estas APC del donante migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan, en su superficie, moléculas alógenas del MHC sin procesar a los linfocitos T del receptor (la vía directa del alorreconocimiento). Las células dendríticas del anfitrión procedentes del receptor también pueden migrar al injerto, captar aloantígenos del injerto y transportarlos de nuevo a los ganglios linfáticos que drenan la zona, donde se muestran (la vía indirecta). La conexión entre el vaso linfático en los aloinjertos y los ganglios linfáticos del receptor no se hace de forma quirúrgica, y se establece probablemente por el crecimiento de nuevos conductos linfáticos en respuesta a estímulos inflamatorios producidos durante la integración del injerto. Los linfocitos vírgenes que normalmente viajan a través del ganglio linfático se encuentran con estos aloantígenos y son inducidos a proliferar y diferenciarse en células efectoras. Este proceso se llama a veces sensibilización a los aloantígenos. Los linfocitos T efectores migran de nuevo al injerto y median el rechazo.

Como se expuso antes, muchos de los linfocitos T que responden a los antígenos MHC alógenos en un nuevo injerto son linfocitos T memoria con reactividad cruzada generados previamente frente a antígenos ambientales antes del trasplante. Al contrario que los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T memoria pueden no necesitar ver los antígenos presentados por las células dendríticas en los ganglios linfáticos para activarse y pueden migrar directamente a los injertos cuando son activados por las APC o por células tisulares que presentan el aloantígeno.

#### *Papel de la coestimulación en las respuestas de los linfocitos T a los aloantígenos*

***Además del reconocimiento del aloantígeno, la coestimulación de los linfocitos T, sobre todo por moléculas B7 situadas en las APC, es importante para la activación de los linfocitos T alorreactivos.*** El rechazo de aloinjertos y la estimulación de los linfocitos T alorreactivos en una reacción de mezcla de linfocitos (descrita más adelante) pueden inhibirse con sustancias que bloqueen las moléculas B7. Los aloinjertos sobreviven períodos más largos cuando se trasplantan en ratones con genes inactivados que carecen de B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) que en receptores normales. Como expondremos más adelante, el bloqueo de la coestimulación con B7 es una estrategia terapéutica para inhibir el rechazo del injerto también en los seres humanos.

La necesidad de coestimulación lleva a la interesante cuestión de por qué expresan estos coestimuladores las APC del injerto sin que haya infección, que ya hemos dicho que es el estímulo fisiológico para la expresión de los coestimuladores (v. capítulo 9). Una posibilidad es que el proceso del trasplante de órgano se asocie a una lesión isquémica y a la muerte de algunas células del injerto, durante el tiempo en que el órgano se extrae del donante y antes de que se conecte con una técnica

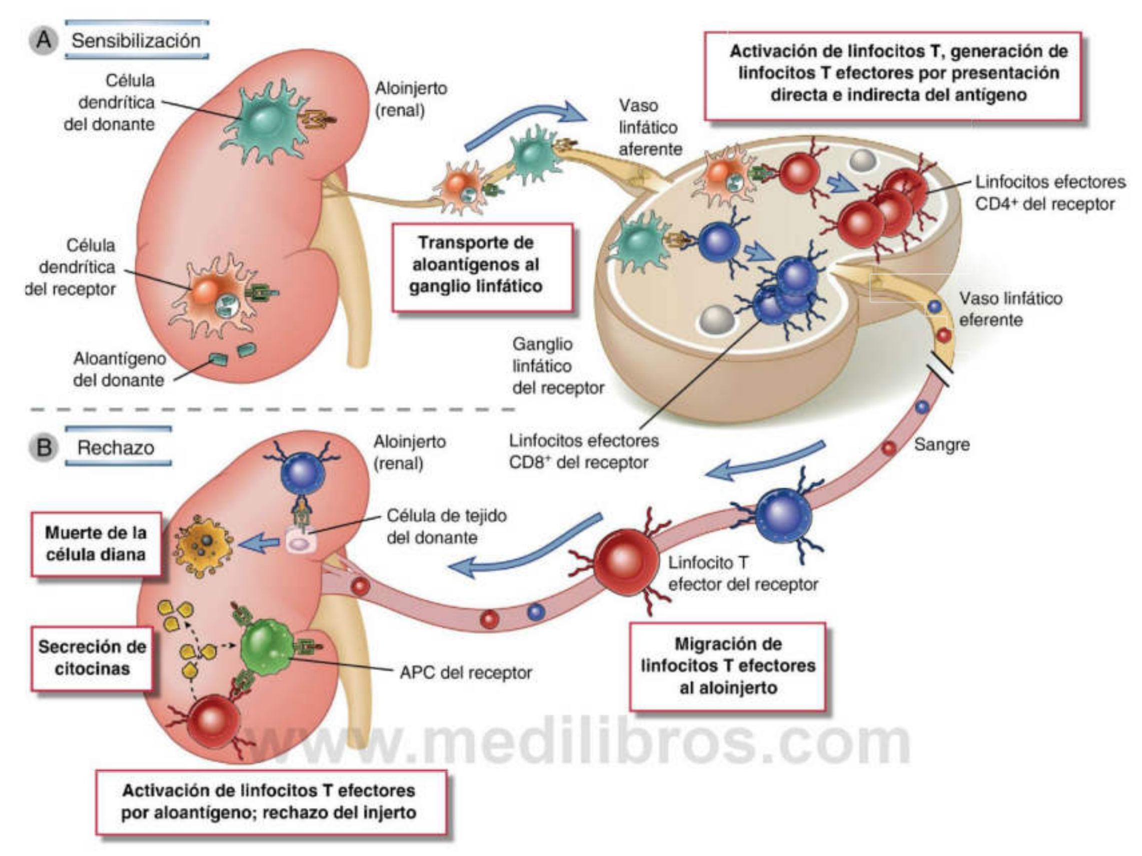




**FIGURA 17-6 Activación de linfocitos T alorreactivos. A.** En el caso del alorreconocimiento directo, las células dendríticas del donante en el aloinjerto migran a los tejidos linfáticos secundarios, donde presentan moléculas alógenas del MHC a los linfocitos T del anfitrión. **B.** En el caso del alorreconocimiento indirecto, las células dendríticas del receptor que han entrado en el aloinjerto transportan proteínas del MHC del donante a tejidos linfáticos secundarios y presentan péptidos derivados de estas proteínas del MHC a linfocitos T alorreactivos del anfitrión. En ambos casos, los linfocitos T se activan y se diferencian en células efectoras. **B.** Los linfocitos T alorreactivos efectores migran al aloinjerto, se reactivan gracias al aloantígeno y median en la lesión.

quirúrgica al sistema circulatorio del receptor. Varias moléculas expresadas por las células dañadas por la isquemia o liberadas por ellas (llamadas patrones moleculares asociados a la lesión, comentadas en el capítulo 4) estimulan respuestas inmunitarias innatas que dan lugar a una mayor expresión de coestimuladores en las APC. De hecho, la experiencia clínica es que el tiempo de isquemia de un órgano es un determinante de la frecuencia y la gravedad del rechazo, y una razón de esto puede ser que la muerte de las células del injerto durante la isquemia estimule las respuestas inmunitarias posteriores contra el injerto.

### *Reacción de mezcla de linfocitos*

La respuesta de los linfocitos T alorreactivos a moléculas extrañas del MHC puede analizarse en una prueba de laboratorio llamada **reacción de mezcla de linfocitos** (MLR, del inglés *mixed lymphocyte reaction*). La MLR se usaba en el pasado como prueba predictiva del rechazo del injerto mediado por el linfocito T y como modelo de experimentación del rechazo del injerto. Los estudios de MLR estuvieron entre los primeros que establecieron la función de las moléculas de las clases I y II del MHC en la activación de diferentes poblaciones de linfocitos T (CD8⁺ y CD4⁺, respectivamente).

La MLR se induce cultivando leucocitos mononucleares (que abarcan linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales [NK], fagocitos mononucleares y células dendríticas) de un sujeto con leucocitos mononucleares de otro. En la práctica clínica, estas células suelen aislarse de la sangre periférica; en los experimentos con ratones y ratas, los leucocitos mononucleares se purifican habitualmente a partir del bazo o de los ganglios linfáticos. Si los dos sujetos tienen diferencias en los alelos del MHC, una gran proporción de los linfocitos de los cultivos proliferará durante un período de 4 a 7 días. Esta respuesta proliferativa se llama MLR alógena (fig. 17-7). Si se mezclan las células de dos sujetos con MHC distintos, cada una puede reaccionar con las del otro y proliferar ambas, lo que da lugar a una MLR de dos sentidos. Para simplificar el análisis, una de las dos poblaciones de leucocitos puede hacerse incapaz de proliferar antes del cultivo, bien por radiación $\gamma$ o por tratamiento con el fármaco antimitótico mitomicina C. En esta MLR de un sentido, las células tratadas sirven exclusivamente de estimuladores y las células sin tratar, todavía capaces de proliferar, sirven de respondedores. Entre los linfocitos T que responden en un MLR, los linfocitos CD4⁺ son específicos frente a moléculas

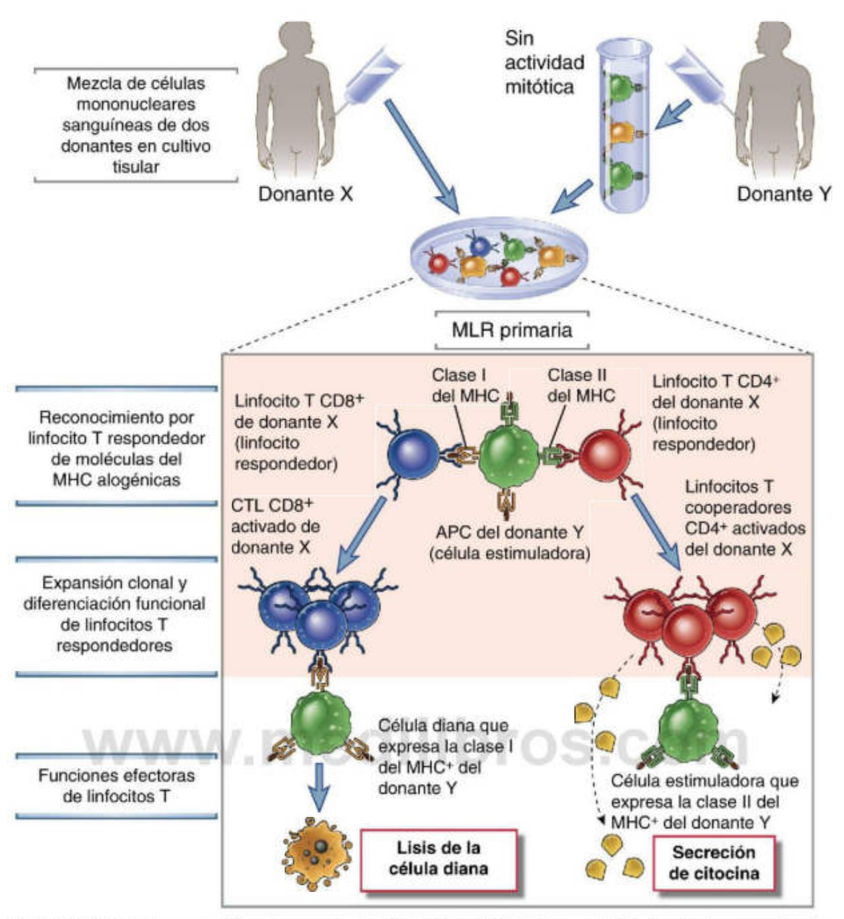



**FIGURA 17-7 La reacción de mezcla de linfocitos (MLR).** En una MLR primaria de un sentido, las células estimuladoras (del donante Y) activan y provocan la expansión de dos tipos de linfocitos T respondedores (del donante X). Los linfocitos T CD4+ del donante X reaccionan con las moléculas del donante Y de la clase II y los linfocitos T CD8+ del donante X reaccionan con las moléculas de la clase I del MHC del donante Y. Los linfocitos T CD4+ se diferencian en linfocitos T cooperadores secretores de citocinas y los linfocitos T CD8+ se diferencian en CTL. *APC,* célula presentadora de antígenos.

alógenas de la clase II del MHC y los linfocitos CD8+ frente a moléculas de la clase I.

Debido a la elevada frecuencia de linfocitos T que pueden reconocer directamente MHC alógenos, las respuestas a los aloantígenos son la única respuesta primaria de los linfocitos T (es decir, respuestas a un antígeno por un sujeto que no se ha encontrado antes con ese antígeno) que puede detectarse fácilmente en el laboratorio. Las respuestas de los linfocitos T a un antígeno proteínico que no sea MHC solo pueden detectarse en el laboratorio si los linfocitos T proceden de un sujeto que se había inmunizado con ese antígeno (p. ej., por infección o vacunación), porque hay un número demasiado bajo de linfocitos T vírgenes específicos frente a un antígeno como para montar una respuesta detectable.

### Funciones efectoras de los linfocitos T alorreactivos

***Los linfocitos T CD4+ y CD8+ alorreactivos activados por aloantígenos del injerto producen el rechazo por mecanismos diferentes*** (v. fig. 17-6). Los linfocitos T CD4+ cooperadores se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que dañan los injertos a través de una inflamación mediada por citocinas, similar a una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) (v. capítulos 10 y 19). Los linfocitos T CD8+ alorreactivos se diferencian en linfocitos T citotóxicos (CTL), que matan células del injerto que expresan las moléculas alógenas de la clase I del MHC. Los CTL también secretan citocinas inflamatorias, que pueden contribuir a la lesión del injerto.

***Solo los CTL que se generan por el alorreconocimiento directo pueden matar a las células del injerto, mientras que los CTL o los linfocitos T cooperadores generados por el alorreconocimiento directo o indirecto del antígeno pueden dañar los injertos por medio de citocinas.*** Los CTL CD8+ que se generan por el alorreconocimiento directo de las moléculas del MHC del donante situadas en las APC del donante pueden reconocer las mismas moléculas del MHC en las células parenquimatosas en el injerto y matar a esas células. Por el contrario, cualquier CTL CD8+ generado por la vía indirecta está restringido por el MHC propio y no será capaz de matar células extrañas del

injerto, porque estas células no expresan alelos propios del MHC que muestren péptidos alógenos. Por tanto, cuando se estimula a los linfocitos T alorreactivos por la vía indirecta, el principal mecanismo de rechazo no es la muerte de las células del injerto mediada por los CTL, sino la inflamación causada por las citocinas producida por los linfocitos T efectores. Es probable que estas células efectoras infiltren el injerto y reconozcan aloantígenos del injerto mostrados en las APC del anfitrión que hayan entrado en el injerto.

### Activación de linfocitos B alorreactivos y producción y funciones de aloanticuerpos

***Los anticuerpos contra los antígenos del injerto también contribuyen al rechazo.*** La mayoría de los aloanticuerpos de afinidad alta se producen por la activación de linfocitos B alorreactivos dependientes de los linfocitos T cooperadores, como los anticuerpos contra otros antígenos proteínicos (v. capítulo 12). Los antígenos más frecuentemente reconocidos por los aloanticuerpos son las moléculas del HLA del donante, tanto proteínas de las clases I como II del MHC. La secuencia probable de acontecimientos que conduce a la generación de estas células productoras de aloanticuerpos es que los linfocitos B vírgenes reconocen moléculas extrañas del MHC, interiorizan y procesan estas proteínas y presentan los péptidos derivados de ellas a los linfocitos T cooperadores que fueron activados antes por los mismos péptidos presentados por las células dendríticas. Esta es en esencia la misma secuencia de acontecimientos de cualquier respuesta de anticuerpos dependiente de un linfocito T cooperador (v. capítulo 12). De este modo, la activación de linfocitos B alorreactivos es un ejemplo de presentación indirecta de aloantígenos.

Los anticuerpos alorreactivos producidos en los receptores de injertos participan de los mismos mecanismos efectores que los anticuerpos usan para combatir las infecciones, incluidos la activación del complemento y la dirección y activación de los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos NK por medio de su unión al receptor para el Fc. Como los antígenos del HLA se expresan en las células endoteliales, gran parte del daño mediado por el aloanticuerpo se dirige a los vasos del injerto, como se expondrá en el apartado siguiente.

## PATRONES Y MECANISMOS DE RECHAZO DEL ALOINJERTO

Hasta ahora hemos descrito la base molecular del alorreconocimiento del antígeno y las células implicadas en el reconocimiento de los aloinjertos y en la respuesta frente a ellos. Ahora volveremos a considerar los mecanismos efectores responsables del rechazo inmunitario de los aloinjertos. En diferentes modelos experimentales y en el trasplante clínico, los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ alorreactivos y los aloanticuerpos se han mostrado capaces de mediar el rechazo del aloinjerto. Estos diferentes efectores inmunitarios causan el rechazo del injerto por diferentes mecanismos y los tres efectores pueden contribuir al rechazo a la vez.

Por razones históricas, el rechazo del injerto se clasifica sobre la base de las características histopatológicas y la evolución temporal del rechazo después del trasplante en lugar de sobre la base de los mecanismos inmunitarios efectores. Basándonos en la experiencia procedente del trasplante renal, los patrones histopatológicos se llaman hiperagudo, agudo y crónico (fig. 17-8). Estos patrones se asocian a diferentes mecanismos efectores inmunitarios dominantes. Describiremos estos patrones de rechazo poniendo énfasis en los mecanismos inmunitarios subyacentes.

### Rechazo hiperagudo

***El rechazo hiperagudo se caracteriza por una oclusión trombótica de los vasos del injerto que comienza a los pocos minutos u horas de que se anastomosen los vasos sanguíneos del anfitrión a los del injerto y está mediado por anticuerpos preexistentes en la circulación del anfitrión que se unen a los antígenos endoteliales del donante*** (v. fig. 17-8, *A*). La unión del anticuerpo al endotelio activa el complemento, y los anticuerpos y los productos del complemento inducen juntos varios cambios en el endotelio del injerto que promueven la trombosis intravascular. La activación del complemento lleva a una lesión endotelial celular y a la exposición de proteínas de la membrana basal subendotelial que activan las plaquetas. A las células endoteliales se las estimula a secretar formas de peso molecular alto del factor de von Willebrand que provocan la adhesión y agregación de las plaquetas. Las células endoteliales y las plaquetas presentan una vesiculación de la membrana, lo que conduce al desprendimiento de partículas lipídicas que promueven la coagulación. Las células endoteliales pierden los proteoglucanos sulfato de heparano de la superficie celular que normalmente interactúan con la antitrombina III para inhibir la coagulación. Estos procesos contribuyen a la trombosis y la oclusión vascular (fig. 17-9, *A*), y el órgano injertado sufre una necrosis isquémica irreversible.

En los primeros días del trasplante, el rechazo hiperagudo está mediado a menudo por aloanticuerpos IgM preexistentes, presentes en títulos altos antes del trasplante. Se cree que tales «anticuerpos naturales» surgen en respuesta a antígenos glucídicos expresados por bacterias que normalmente colonizan el intestino y parece que presentan reactividad cruzada con varios aloantígenos. Los ejemplos mejor conocidos de tales aloanticuerpos son los dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO expresados en los eritrocitos, que se exponen más adelante. Los antígenos ABO también se expresan en las células endoteliales vasculares. Hoy el rechazo hiperagudo por anticuerpos anti-ABO es sumamente raro, porque a todas las parejas de donante y receptor se les selecciona de modo que tengan tipos ABO compatibles. Como expondremos más adelante en este capítulo, el rechazo hiperagudo causado por anticuerpos naturales es una barrera importante al xenotrasplante y limita el uso de órganos de animales para el trasplante humano.

En la actualidad, el rechazo hiperagudo de aloinjertos, cuando ocurre, está mediado habitualmente por anticuerpos IgG dirigidos contra aloantígenos proteínicos, como moléculas del MHC del donante o contra aloantígenos peor definidos expresados en células endoteliales vasculares. Tales anticuerpos surgen, generalmente, como resultado de la exposición anterior a aloantígenos a través de una transfusión sanguínea, un trasplante anterior o múltiples embarazos. Si el nivel de estos anticuerpos alorreactivos es bajo, el rechazo hiperagudo puede surgir lentamente, a lo largo de varios días, pero el comienzo es aún más temprano que el del rechazo agudo. Como expondremos más adelante en este capítulo, a los pacientes que necesitan aloinjertos se les suele estudiar antes en busca de anticuerpos que se unan a las células de un potencial donante de órganos para evitar el rechazo hiperagudo.

En casos raros en que los injertos deben hacerse entre donantes y receptores con un ABO incompatible, la supervivencia

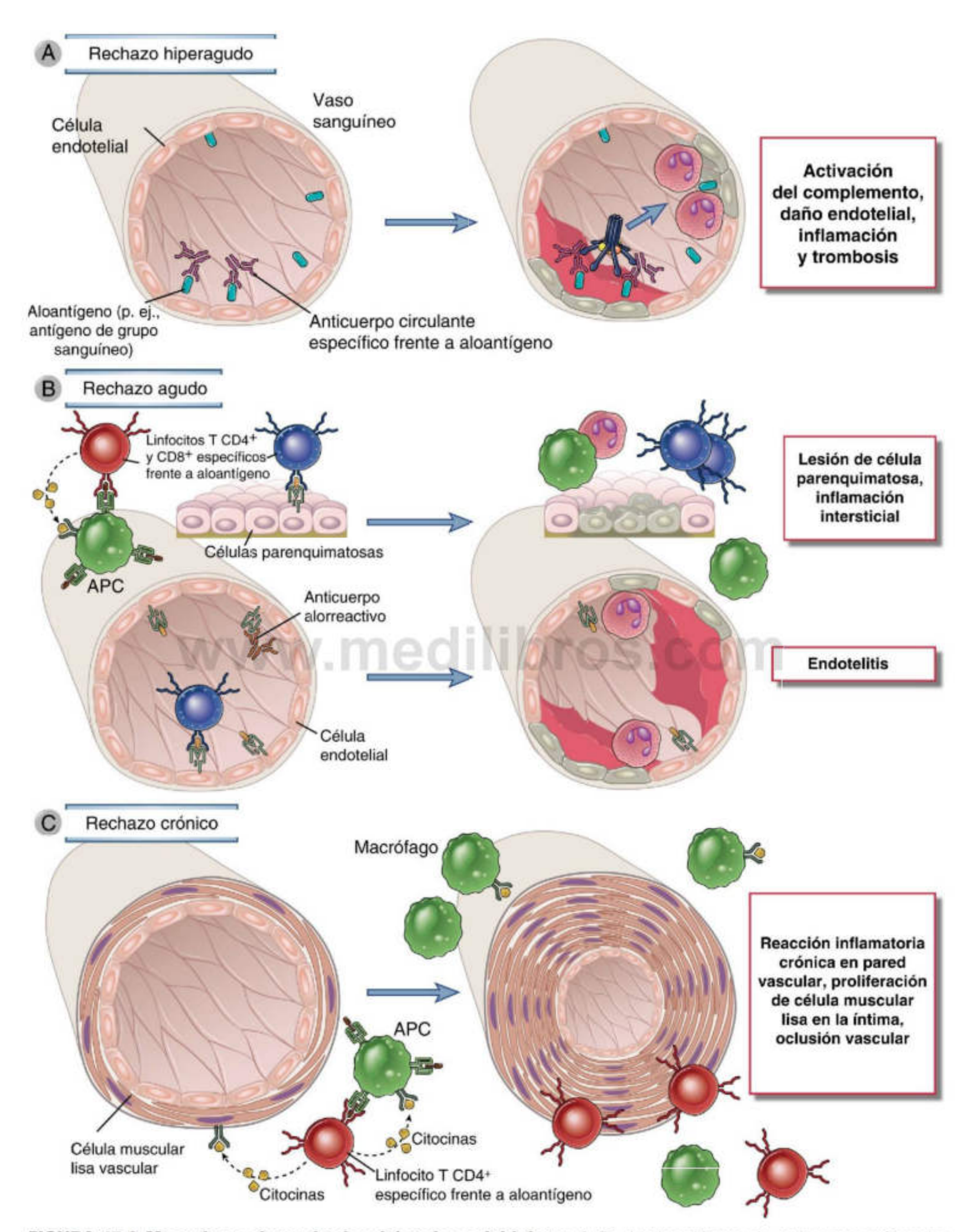





**FIGURA 17-8 Mecanismos inmunitarios del rechazo del injerto. A.** En el rechazo hiperagudo, anticuerpos preformados reactivos con el endotelio vascular activan el complemento y desencadenan una trombosis intravascular rápida y una necrosis de la pared vascular. **B.** En el rechazo celular agudo, los linfocitos T CD4+ y CD8+ reactivos con aloantígenos situados en las células endoteliales y las células parenquimatosas median la lesión de estos tipos celulares. Los anticuerpos alorreactivos formados después de la integración del injerto también pueden contribuir a la lesión parenquimatosa y vascular. **C.** En el rechazo crónico con la arterioesclerosis del injerto, la lesión de la pared vascular lleva a la proliferación de la célula muscular lisa en la íntima y a la oclusión de la luz. Esta lesión puede deberse a una reacción inflamatoria crónica a los aloantígenos en la pared vascular.

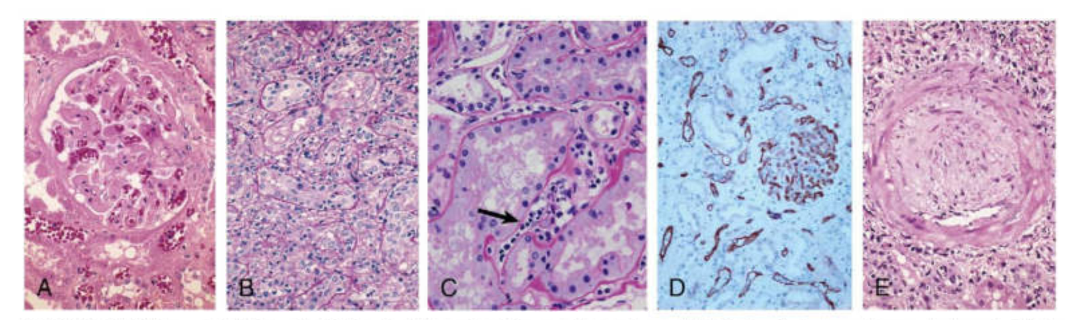



**FIGURA 17-9 Aspecto histopatológico de diferentes formas de rechazo del injerto.** **A.** Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal con daño endotelial, trombos de plaquetas y trombina e infiltración temprana de neutrófilos en un glomérulo. **B.** Rechazo agudo de un riñón con células inflamatorias en el tejido conjuntivo alrededor de los túbulos y entre las células epiteliales de los túbulos. **C.** Rechazo agudo mediado por anticuerpos de un aloinjerto renal con células inflamatorias en los capilares peritubulares *(flecha).* **D.** Depósito de C4d del complemento en los vasos en un rechazo agudo mediado por anticuerpos, revelado por inmunohistoquímica en forma de teñido marrón. **E.** Rechazo crónico en un aloinjerto renal con arterioesclerosis del injerto. La luz vascular ha sido sustituida por una acumulación de células musculares lisas y de tejido conjuntivo en la íntima vascular. *(**A, B** y **E,** por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital. **C** y **D,** por cortesía del Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California, San Francisco.)*

del injerto puede mejorarse por medio de una eliminación rigurosa de anticuerpos y linfocitos B. En ocasiones, si el injerto no se rechaza rápidamente, sobrevive incluso en presencia de anticuerpos contra el injerto. Un posible mecanismo de esta resistencia al rechazo hiperagudo es la mayor expresión de proteínas del complemento reguladoras en las células endoteliales del injerto, una adaptación beneficiosa del tejido que se ha llamado *acomodación*.

## Rechazo agudo



***El rechazo agudo es un proceso de lesión del parénquima del injerto y de los vasos sanguíneos mediado por los linfocitos T y los anticuerpos alorreactivos.*** Antes de la llegada de la moderna inmunosupresión, el rechazo agudo comenzaba a menudo varios días a pocas semanas después del trasplante. El momento del rechazo agudo refleja el tiempo necesario para generar linfocitos T efectores alorreactivos y anticuerpos en respuesta al injerto. En la práctica clínica actual, los episodios de rechazo agudo pueden producirse mucho tiempo después, incluso años después del trasplante, si la inmunosupresión se reduce por cualquier razón. Aunque los patrones de rechazo agudo se dividen en celular (mediado por linfocitos T) y humoral, mediado por anticuerpos, ambos suelen coexistir en el rechazo agudo del órgano.

### Rechazo celular agudo

***Los principales mecanismos del rechazo celular agudo son la inflamación causada por las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores y la muerte mediada por el CTL de las células parenquimatosas del injerto y de las células endoteliales*** (v. fig. 17-8, *B*). En el estudio histológico de aloinjertos renales, donde este tipo de rechazo se ha caracterizado mejor, hay infiltrados de linfocitos y macrófagos (fig. 17-9, *B*). Los infiltrados pueden afectar a los túbulos (tubulitis), con una necrosis tubular asociada, y a los vasos sanguíneos (endotelitis), con necrosis de las paredes vasculares de los capilares y las arterias pequeñas. Los infiltrados celulares presentes en los injertos que sufren un rechazo celular agudo contienen linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y CTL $CD8^+$ específicos frente a aloantígenos del injerto, y ambos tipos de linfocitos T pueden contribuir a la lesión endotelial y de las células parenquimatosas. Los linfocitos T cooperadores comprenden linfocitos $T_H1$ secretores de IFNγ y TNF y linfocitos $T_H17$ secretores de IL-17, que contribuyen en ambos casos a la activación del macrófago y del endotelio y al daño inflamatorio del órgano. La transferencia adoptiva de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores alorreactivos o CTL $CD8^+$ puede causar en animales de experimentación un rechazo celular agudo del injerto en los ratones receptores.

### Rechazo agudo mediado por anticuerpos

***Los aloanticuerpos producen un rechazo agudo al unirse a los aloantígenos, sobre todo a moléculas del HLA situadas en las células endoteliales vasculares, lo que provoca una lesión endotelial y una trombosis intravascular que da lugar a la destrucción del injerto*** (v. fig. 17-8, *B*). La unión de los aloanticuerpos a la superficie de las células endoteliales desencadena la activación local del complemento, lo que lleva a la lisis de las células, el reclutamiento y la activación de los neutrófilos y la formación de trombos. Los aloanticuerpos también pueden unirse a receptores para el Fc situados en los neutrófilos y los linfocitos NK, que después matan a las células endoteliales. Además, la unión del aloanticuerpo a las superficies endoteliales puede alterar directamente la función endotelial, al inducir señales intracelulares que aumentan la expresión superficial de moléculas proinflamatorias y procoagulantes.

Estas características histológicas del rechazo agudo mediado por anticuerpos de aloinjertos renales son la inflamación aguda de los glomérulos y los capilares peritubulares con trombosis capilar focal (fig. 17-9, *C*). La identificación inmunohistoquímica del fragmento del complemento C4d en los capilares de los aloinjertos renales se usa en la clínica como un indicador de la activación de la vía clásica del complemento y del rechazo humoral (fig. 17-9, *D*). En una fracción significativa de casos de rechazo mediado por anticuerpos, no hay ningún depósito de C4d detectable, lo que lleva a pensar que la lesión se debe a los efectos de la unión de los aloanticuerpos a las células endoteliales independientes del complemento, mencionados antes.

## Rechazo crónico y vasculopatía del injerto

***Como el tratamiento del rechazo agudo ha mejorado, la principal causa del fracaso de aloinjertos de órganos vascularizados es ahora el rechazo crónico.*** Desde 1990, la supervivencia al cabo de 1 año de aloinjertos renales ha sido superior al

90%, pero la supervivencia a los 10 años ha continuado en alrededor del 60% a pesar de los avances alcanzados en el tratamiento inmunosupresor. El rechazo crónico aparece de forma insidiosa durante meses o años y puede estar o no precedido de episodios de rechazo agudo clínicamente reconocidos. El rechazo crónico de diferentes órganos trasplantados se asocia a diferentes cambios anatomopatológicos. En el riñón y el corazón, el rechazo crónico da lugar a una oclusión vascular y una fibrosis intersticial. Los trasplantes pulmonares que sufren un rechazo crónico muestran vías respiratorias pequeñas engrosadas (bronquiolitis obliterante) y los trasplantes hepáticos muestran conductos biliares fibróticos y no funcionales.

***Una lesión dominante del rechazo crónico en los injertos vascularizados es la oclusión arterial como resultado de la proliferación de las células musculares lisas de la íntima, y los injertos fracasan finalmente, sobre todo, debido a la lesión isquémica resultante*** (v. fig. 17-8, *C*). Los cambios arteriales se llaman vasculopatía del injerto o arterioesclerosis acelerada del injerto (fig. 17-9, *E*). La vasculopatía del injerto se observa con frecuencia en los aloinjertos cardíacos y renales fallidos, y puede aparecer en cualquier trasplante de un órgano vascularizado entre los 6 meses y el año del trasplante. Los mecanismos probables que subyacen a las lesiones vasculares oclusivas del rechazo crónico son: la activación de los linfocitos T alorreactivos y la secreción de citocinas que estimulan la proliferación de las células vasculares endoteliales y de las células musculares lisas vasculares. A medida que progresan las lesiones arteriales de la arterioesclerosis del injerto, el flujo sanguíneo del parénquima del injerto se ve reducido y el parénquima es sustituido lentamente por tejido fibroso no funcional. La fibrosis intersticial observada en el rechazo crónico puede ser también una respuesta reparativa al daño celular parenquimatoso causado por brotes repetidos de rechazo agudo mediado por anticuerpos o células, isquemia perioperatoria, efectos tóxicos de los fármacos inmunodepresores e incluso infecciones víricas crónicas. El rechazo crónico conduce a una insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias en los pacientes con un trasplante cardíaco o a la pérdida de la función glomerular y tubular y a la insuficiencia renal en los pacientes con un trasplante renal.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO DEL ALOINJERTO

Si el receptor de un aloinjerto tiene un sistema inmunitario completamente funcional, el trasplante da lugar casi siempre a alguna forma de rechazo. Las estrategias usadas en la práctica clínica y en modelos experimentales para evitar o retrasar el rechazo son la inmunosupresión general y la minimización de la intensidad de la reacción alógena específica. Un objetivo importante de la investigación en el trasplante es encontrar formas de inducir una tolerancia específica frente al donante, lo que permitiría a los injertos sobrevivir sin inmunosupresión inespecífica.

### Métodos para reducir la inmunogenicidad de los aloinjertos

***En el trasplante humano, la principal estrategia para reducir la inmunogenicidad del injerto ha sido minimizar las diferencias aloantigénicas entre el donante y el receptor.*** Se realizan de forma habitual varias pruebas de laboratorio clínicas para reducir el riesgo de rechazo inmunitario de los aloinjertos. Entre ellas están la tipificación del grupo sanguíneo ABO; la determinación de los alelos del HLA expresados en las células del donante y del receptor, lo que se llama tipificación tisular; la detección de anticuerpos preformados en el receptor que reconocen el HLA y otros antígenos representativos de la población donante; y la detección de anticuerpos preformados en el receptor que se unen a antígenos de leucocitos identificados del donante, lo que se llama prueba cruzada. No todas estas pruebas se realizan en todos los tipos de trasplantes. Ahora resumiremos cada una de estas pruebas y expondremos su significado.

***Para evitar el rechazo hiperagudo se seleccionan los antígenos del grupo sanguíneo ABO del donante para que sean compatibles con los del receptor.*** Esta prueba se utiliza siempre en los trasplantes renal y cardíaco, porque los injertos renales y cardíacos no suelen sobrevivir si hay incompatibilidades ABO entre el donante y el receptor. Los anticuerpos IgM naturales específicos frente a antígenos del grupo sanguíneo ABO alógenos causarán un rechazo hiperagudo. La tipificación sanguínea se realiza mezclando los eritrocitos de un paciente con sueros estandarizados que contengan anticuerpos anti-A o anti-B. Si el paciente expresa cualquier antígeno del grupo sanguíneo, el suero específico frente a ese antígeno aglutinará los eritrocitos. La biología del sistema del grupo sanguíneo ABO se expondrá más adelante en el contexto de la transfusión sanguínea.

***En el trasplante renal, cuanto mayor sea el número de alelos del MHC que son iguales entre el donante y el receptor mayor será la supervivencia del injerto*** (fig. 17-10). El emparejamiento del HLA tenía una mayor influencia en la supervivencia del injerto antes de que se utilizaran de forma habitual los modernos fármacos inmunodepresores, pero los datos actuales aún muestran una supervivencia significativamente mayor de los injertos cuando el donante y el receptor tienen menos alelos del HLA distintos. La experiencia clínica pasada con los antiguos métodos de tipificación mostró que de todos los *loci* de las clases I y II del MHC, el emparejamiento del HLA-A, HLA-B y HLA-DR es el más importante para pronosticar la supervivencia de los aloinjertos renales. (El HLA-C no es tan polimórfico como el HLA-A o el HLA-B, y el HLA-DR y el HLA-DQ se encuentran en un desequilibrio de ligamento, de modo que el emparejado del *locus* DR empareja a menudo el *locus* DQ.) Aunque los protocolos actuales de tipificación en muchos centros comprenden los *loci* HLA-C, DQ y DP, la mayoría de los datos disponibles para pronosticar el resultado del injerto se refieren solo a los desemparejados en el HLA-A, el HLA-B y el HLA-DR. Como se heredan dos alelos que se expresan de forma codominante para cada uno de estos genes del HLA, es posible tener de cero a seis HLA desemparejados de estos tres *loci* entre el donante y el receptor. Ningún antígeno desemparejado pronostica la mejor supervivencia de injertos de donantes emparentados vivos, y los injertos con un antígeno desemparejado evolucionan algo peor. La supervivencia de los injertos con dos a seis HLA desemparejados es significativamente peor que la de los injertos con ningún o un antígeno desemparejado. El desemparejado de dos o más genes del HLA tiene incluso una mayor repercusión sobre los aloinjertos renales de donantes muertos (no emparentados). Por tanto, se están haciendo intentos de reducir el número de diferencias en los alelos del HLA expresados en las células del donante y del receptor, lo que tendrá un efecto moderado sobre la reducción de la posibilidad de rechazo.

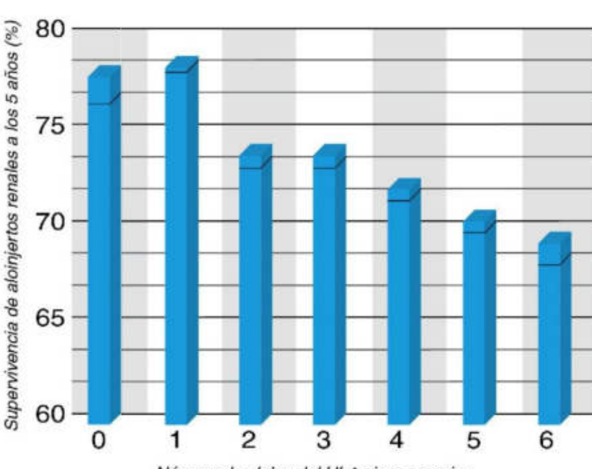



**FIGURA 17-10 Influencia del emparejamiento del MHC en la supervivencia del injerto.** El emparejamiento de los alelos del *MHC* entre el donante y el receptor mejora significativamente la supervivencia del aloinjerto renal. Los datos mostrados son de injertos de donantes muertos (cadáveres). El emparejamiento del HLA tiene menor influencia en la supervivencia de aloinjertos renales procedentes de donantes vivos, y algunos alelos del *MHC* son más importantes que otros en la determinación del resultado. *(Datos tomados de* SRTR annual report 2012. *Disponible en:* http://www.srtr.org/. *Acceso julio de 2013.)*

El emparejamiento del HLA en el trasplante renal es posible porque los riñones donados pueden almacenarse hasta 72 h antes de ser trasplantados, y los pacientes que necesitan un aloinjerto renal pueden mantenerse en diálisis hasta que se disponga de un órgano bien emparejado. En el caso del trasplante de corazón e hígado, la conservación del órgano es más difícil y los posibles receptores están a menudo en estado crítico. Por estas razones, la tipificación del HLA no se considera para emparejar a posibles donantes y receptores, y la elección del donante y del receptor se basa en el emparejamiento del grupo sanguíneo ABO, otras medidas de la compatibilidad inmunitaria que se describirán después y la compatibilidad anatómica. La escasez de donantes de corazón, la necesidad urgente del trasplante y el éxito de la inmunodepresión superan el posible beneficio de reducir los desemparejados del HLA entre el donante y el receptor. Como expondremos más adelante, en el trasplante de médula ósea, el emparejamiento del HLA es esencial para reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra anfitrión.

La mayoría de las determinaciones el haplotipo del HLA se realiza ahora mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que ha reemplazado a los antiguos métodos serológicos. Los genes del MHC pueden amplificarse mediante PCR con el uso de cebadores que se unen a las secuencias no polimórficas dentro de los extremos 5′ y 3′ de los exones que codifican las regiones polimórficas de las moléculas de las clases I y II del MHC. Entonces puede secuenciarse el segmento amplificado de ADN. De esta forma, la secuencia real de nucleótidos, y por tanto la secuencia de aminoácidos predicha, puede determinarse directamente para los alelos del MHC de cualquier célula, lo que proporciona una tipificación tisular molecular precisa. En función de estos esfuerzos para secuenciar el ADN, la nomenclatura de los alelos del HLA ha cambiado para reflejar la identificación de muchos alelos que no distinguían los métodos serológicos previos. Cada alelo definido por la secuencia tiene al menos un número de cuatro dígitos, pero algunos alelos requieren seis u ocho dígitos para su definición precisa. Los primeros dos dígitos suelen corresponder al alotipo definido con las pruebas serológicas antiguas, y el tercero y cuarto dígitos indican los subtipos. Los alelos con diferencias en los primeros cuatro dígitos codifican proteínas con diferentes aminoácidos. Por ejemplo, HLA-DRB1*1301 es el alelo 01 definido por la secuencia de la familia de genes HLA-DR13 definida por medios serológicos que codifica la proteína HLA-DR β1.

***En los pacientes que necesitan aloinjertos también se estudia la presencia de anticuerpos preformados contra moléculas del MHC del donante u otros antígenos de la superficie celular.*** Se realizan dos tipos de pruebas para detectar estos anticuerpos. En la prueba del grupo de anticuerpos reactivos, a los pacientes que esperan un trasplante de órganos se les realiza un estudio de cribado de la presencia de anticuerpos preformados reactivos con moléculas del HLA alógenas prevalentes en la población. Estos anticuerpos, que pueden producirse como resultado de embarazos, transfusiones o trasplantes previos, pueden identificar el riesgo de rechazo vascular hiperagudo o agudo. Se mezclan pequeñas cantidades del suero del paciente con múltiples microesferas marcadas con fluoresceína y cubiertas con moléculas definidas del MHC, representativas de los alelos del MHC que pueden estar en la población de donantes de órganos. Cada alelo del MHC está unido a una microesfera con un marcado fluorescente de un color diferente. La unión de los anticuerpos del paciente a las microesferas se determina mediante citometría de flujo. Los resultados se refieren en forma de porcentaje de anticuerpo reactivo (PRA, del inglés *percent reactive antibody*), que es el porcentaje de grupo de alelos del MHC con los que reacciona el suero del paciente. El PRA se determina en múltiples ocasiones mientras el paciente espera el aloinjerto. Esto se debe a que el PRA puede variar, dado que cada grupo se elige al azar y los títulos de anticuerpos en el suero del paciente pueden cambiar con el tiempo.

Si se identifica un posible donante, la prueba cruzada determinará si el paciente tiene anticuerpos que reaccionen de forma específica con las células de ese donante. La prueba se realiza mezclando el suero del receptor con los linfocitos sanguíneos del donante. Después pueden usarse pruebas de citotoxicidad mediada por el complemento o análisis de citometría de flujo para determinar si los anticuerpos en el suero del receptor se han unido a las células del donante. Por ejemplo, se añade complemento a la mezcla de células y suero, y si hay anticuerpos preformados, habitualmente contra las moléculas del MHC del donante, en el suero del receptor, las células del donante se lisan. Esto sería una prueba cruzada positiva, que indica que el donante no es adecuado para ese receptor.

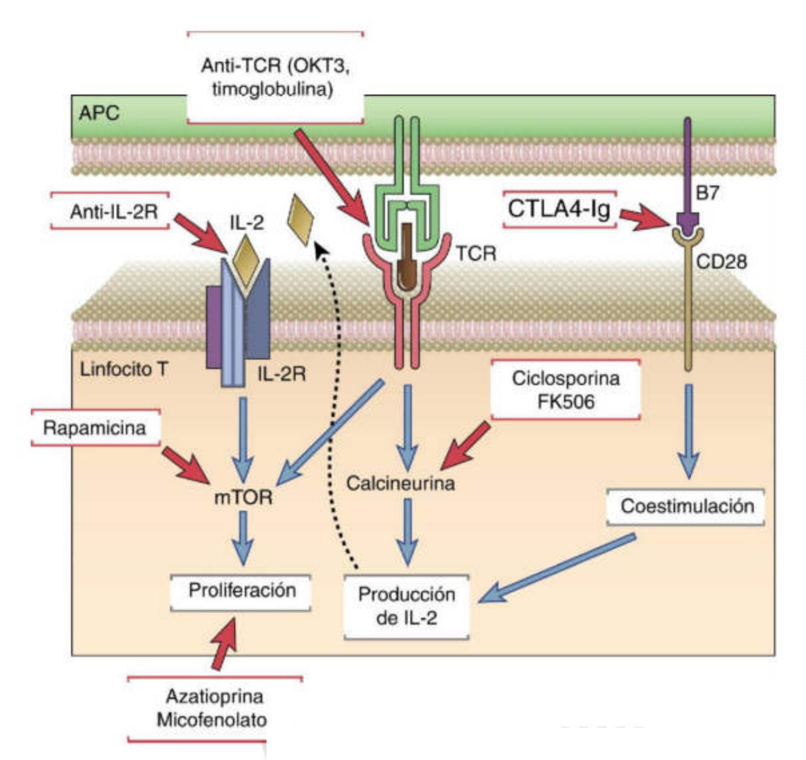



**FIGURA 17-11 Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores.** Se muestra cada categoría importante usada para evitar o tratar el rechazo del aloinjerto junto con las dianas moleculares de los fármacos.

## Inmunosupresión para evitar o tratar el rechazo del aloinjerto

***Los fármacos inmunosupresores que inhiben o matan a los linfocitos T son los principales usados para tratar o evitar el rechazo del injerto.*** Se utilizan con frecuencia varios métodos de inmunosupresión (fig. 17-11).

### *Inhibidores de las vías de transmisión de señales del linfocito T*

***Los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y FK506 (tacrolimús) inhiben la transcripción de ciertos genes en los linfocitos T, sobre todo los que codifican citocinas como la IL-2.*** La ciclosporina es un péptido micótico que se une con afinidad alta a una proteína celular ubicua llamada ciclofilina. El complejo de ciclosporina y ciclofilina se une a la calcineurina serina/treonina fosfatasa activada por el calcio/calmodulina e inhibe su actividad enzimática (v. capítulo 7). Como la calcineurina es necesaria para activar el factor de transcripción NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados), la ciclosporina inhibe la activación del NFAT y la transcripción de la IL-2 y de otros genes de citocinas. El resultado neto es que la ciclosporina bloquea la proliferación y diferenciación dependientes de la IL-2 de los linfocitos T. El FK506 es un macrólido sintetizado por una bacteria que actúa como la ciclosporina. El FK506 y su proteína ligadora (llamada FKBP) comparten con el complejo ciclosporina-ciclofilina la capacidad de unirse a la calcineurina e inhibir su actividad.

La introducción de la ciclosporina en la práctica clínica guio la era moderna del trasplante. Antes del uso de la ciclosporina, la mayoría de los corazones e hígados trasplantados se rechazaban. Ahora, como resultado del uso de la ciclosporina, el FK506 y otros fármacos introducidos después, la mayoría de estos aloinjertos sobrevive durante más de 5 años (fig. 17-12). No obstante, estos fármacos tienen limitaciones. Por ejemplo, en las dosis necesarias para una inmunosupresión óptima, la ciclosporina causa daño renal, y algunos episodios de rechazo son refractarios al tratamiento con ciclosporina. El FK506 se utilizó inicialmente en receptores de trasplantes hepáticos, pero ahora se utiliza ampliamente para la inmunosupresión de los receptores de aloinjertos renales, incluidos aquellos que no se controlan adecuadamente con ciclosporina.

***El fármaco inmunosupresor rapamicina (sirolimús) inhibe la proliferación del linfocito T mediada por el factor de crecimiento.*** Como el FK506, la rapamicina se une a FKBP, pero el complejo rapamicina-FKBP no inhibe la calcineurina. En su lugar, este complejo se une e inhibe la enzima celular llamada diana en los mamíferos de rapamicina (mTOR), que es una serina/treonina cinasa de proteína necesaria para la traducción de proteínas, que promueve la supervivencia y la proliferación celular. mTOR es inhibida por un complejo proteínico llamado complejo de la esclerosis tuberosa 1 (TSC1)-TSC2. Las señales de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)-Akt dan lugar a la fosforilación de TSC2 y a la liberación de la regulación de mTOR. Varias vías de transmisión de señales del receptor del factor de crecimiento, como el receptor para la vía de la IL-2 en los linfocitos T, así como señales de TCR y CD28, activan mTOR a través de PI3K-Akt, lo que lleva a la traducción de las proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular. De este modo, al inhibir la función de mTOR, la rapamicina bloquea la proliferación del linfocito T. Las combinaciones de ciclosporina (que bloquea la síntesis de IL-2) y rapamicina (que bloquea la proliferación impulsada por la IL-2) son inhibidores potentes de las respuestas de linfocitos T. Resulta interesante que la rapamicina inhiba la generación de linfocitos T efectores, pero

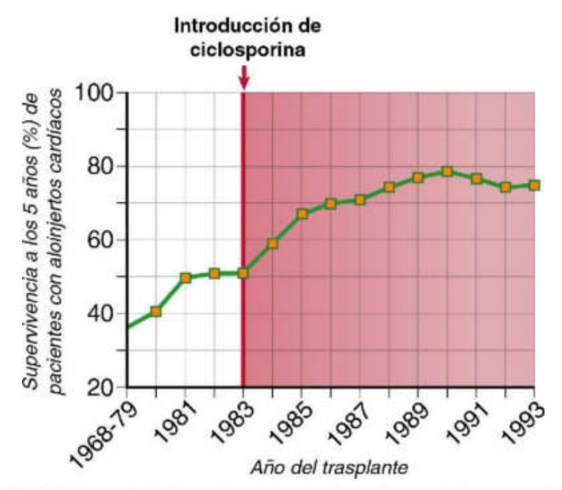



**FIGURA 17-12 Influencia de la ciclosporina en la supervivencia del injerto.** La supervivencia a los 5 años de los pacientes que han recibido aloinjertos cardíacos aumentó significativamente cuando se introdujo la ciclosporina en 1983. *(Datos tomados de Transplant Patient DataSource, United Network for Organ Sharing, Richmond, Virginia. Disponible en:* http://207.239.150.13/tpd/. *Acceso 17 de febrero de 2000.)*

no afecte mucho a la supervivencia y las funciones de los linfocitos T reguladores, que pueden promover la supresión inmunitaria del rechazo del aloinjerto. mTORC participa en las funciones de la célula dendrítica y, por tanto, la rapamicina puede suprimir las respuestas de los linfocitos T mediante sus efectos en la célula dendrítica. mTORC también participa en la proliferación del linfocito B y en las respuestas de anticuerpos y, por tanto, la rapamicina también puede ser eficaz para evitar o tratar el rechazo mediado por anticuerpos.

Otras moléculas implicadas en las señales inducidas por las citocinas y el receptor del linfocito T también son dianas de fármacos inmunosupresores que se encuentran en las primeras fases de ensayos para el tratamiento o prevención del rechazo del aloinjerto. Una de estas moléculas diana es JAK3, una cinasa ligada a las señales de varios receptores para citocinas, como la IL-2, y la proteína cinasa C, una cinasa esencial en las señales del receptor del linfocito T.

#### *Antimetabolitos*

***Las toxinas metabólicas que matan a los linfocitos T en proliferación se usan combinadas con otros fármacos para tratar el rechazo del injerto.*** Estos fármacos inhiben la proliferación de los precursores linfocíticos durante su maduración y también matan a los linfocitos T maduros en proliferación que han sido estimulados por aloantígenos. El primero de tales fármacos que se obtuvo para la prevención y el tratamiento del rechazo fue la azatioprina. Este fármaco todavía se usa, pero es tóxico para los precursores de los leucocitos de la médula ósea y para los enterocitos del intestino. El fármaco más utilizado de esta clase es **micofenolato de mofetilo (MMF).** El MMF se metaboliza a ácido micofenólico, que bloquea una isoforma específica del linfocito de la monofosfato de inosina deshidrogenasa, una enzima requerida para la síntesis nueva de nucleótidos con guanina. Como el MMF inhibe selectivamente la isoforma específica del linfocito de esta enzima, tiene un número relativamente escaso de efectos tóxicos sobre otras células. El MMF se utiliza ahora de forma habitual, a menudo combinado con ciclosporina o FK506, con el fin de evitar el rechazo agudo del aloinjerto.

#### *Anticuerpos antilinfocíticos bloqueantes de la función o eliminadores*

***Para tratar episodios de rechazo agudo se utilizan anticuerpos que reaccionan con estructuras de la superficie del linfocito T y eliminan o inhiben los linfocitos T.*** El primer anticuerpo anti-linfocito T usado en los pacientes trasplantados fue un anticuerpo monoclonal murino llamado OKT3 que es específico frente al CD3 humano. (OKT3 fue el primer anticuerpo monoclonal usado como fármaco en los seres humanos, pero ya no se produce.) También se han utilizado en la clínica durante muchos años para tratar el rechazo agudo de aloinjerto los anticuerpos policlonales específicos de caballo o conejo frente a una mezcla de proteínas de superficie del linfocito T humano, llamada también **globulina antitimocítica.** Estos anticuerpos contra el linfocito T reducen los linfocitos T circulantes mediante una activación del sistema del complemento para que elimine a los linfocitos T o mediante su opsonización para su fagocitosis.

Ahora se están utilizando en la clínica anticuerpos monoclonales que son específicos frente al CD25, la subunidad α del receptor para la IL-2. Estos reactivos evitan probablemente la activación del linfocito T al bloquear la unión de la IL-2 a los linfocitos T activados y las señales de la IL-2.

Otro anticuerpo monoclonal que se usa en el trasplante clínico es una IgM de rata que es específica frente al CD52, una proteína de la superficie celular expresada ampliamente por la mayoría de los linfocitos B y T maduros cuya función se desconoce. El anti-CD52 se produjo inicialmente para tratar neoplasias malignas de linfocitos B y se vio que deprimía profundamente a la mayoría de los linfocitos B y T periféricos durante muchas semanas tras inyectarlo a los pacientes. En los ensayos actuales, se administra justo antes y poco después del trasplante, con la esperanza de que pueda inducir un estado prolongado de tolerancia del injerto a medida que se desarrollan nuevos linfocitos en presencia del aloinjerto.

La principal limitación del uso de los anticuerpos monoclonales o policlonales procedentes de otras especies es que los seres humanos que los reciben producen anticuerpos contra la inmunoglobulina (Ig) que eliminan la Ig extraña inyectada. Por esta razón, se han obtenido anticuerpos quiméricos humanos y murinos (humanizados) (p. ej., contra el CD3 y el CD25), que son menos inmunógenos.

#### *Bloqueo de coestimuladores*

***Los fármacos que bloquean las vías coestimuladoras del linfocito T reducen el rechazo agudo del aloinjerto.*** La razón del uso de estos tipos de fármacos es evitar el envío de las señales coestimuladoras requeridas para la activación de los linfocitos T (v. capítulo 9). Recuerde que CTLA4-Ig es una proteína recombinante compuesta de la porción extracelular del CTLA-4 fusionada con un dominio Fc de IgG. Se ha aprobado una forma de alta afinidad de CTLA4-Ig, que se une a moléculas B7 en las APC y evita que interaccionen con el CD28 del linfocito T (v. fig. 9-7), para su uso en receptores de aloinjertos. Los estudios clínicos han demostrado que el CTLA-4–Ig puede ser tan eficaz como la ciclosporina en la evitación del rechazo agudo, pero su elevado coste y otros factores han limitado el uso generalizado de esta sustancia biológica. Un anticuerpo que se une al ligando para el CD40 del linfocito T e impide sus interacciones con el CD40 en las

APC (v. capítulo 9) también se ha mostrado beneficioso para evitar el rechazo del injerto en animales experimentales. En algunos protocolos experimentales, el bloqueo simultáneo de B7 y CD40 parece más eficaz que el de cualquiera de ellos por separado para promover la supervivencia del injerto. Sin embargo, el anticuerpo anti-CD40L tiene un efecto adverso importante consistente en complicaciones trombóticas, aparentemente relacionadas con la expresión del CD40L en las plaquetas.

#### *Fármacos dirigidos contra aloanticuerpos y linfocitos B alorreactivos*

A medida que hemos aprendido más sobre la importancia de los aloanticuerpos en la mediación del rechazo agudo y quizás del crónico, los tratamientos dirigidos contra los anticuerpos y los linfocitos B que se idearon para otras enfermedades se están usando ahora en los pacientes trasplantados. Por ejemplo, a veces se utiliza la plasmaféresis para tratar el rechazo agudo mediado por anticuerpos. En este procedimiento, la sangre de un paciente se bombea a través de una máquina que elimina el plasma pero devuelve las células sanguíneas a la circulación. De esta manera pueden eliminarse los anticuerpos circulantes, incluidos los anticuerpos alorreactivos patógenos. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIG), que se usan para tratar diversas enfermedades inflamatorias mediadas por anticuerpos, también se está usando en el marco del rechazo agudo mediado por anticuerpos. En el tratamiento con IVIG se inyectan por vía intravenosa en un paciente mezclas de IgG procedente de donantes normales. Los mecanismos de acción no se conocen del todo, pero, probablemente, consisten en la unión de la IgG inyectada a los receptores para el Fc del paciente en varios tipos celulares, lo que reduce la producción de aloanticuerpos y bloquea las funciones efectoras de los propios anticuerpos del paciente. Las IVIG también fomentan la degradación de los anticuerpos del paciente al inhibir de forma competitiva su unión al receptor neonatal para el Fc (v. capítulo 5). La eliminación de linfocitos B administrando rituximab, un anticuerpo anti-CD20 que se ha aprobado para el tratamiento de los linfomas B y para las enfermedades autoinmunes, se utiliza en algunos casos de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

#### *Fármacos antiinflamatorios*

***Los fármacos antiinflamatorios, en concreto los corticoesteroides, se usan con frecuencia para reducir la reacción inflamatoria a los aloinjertos de órganos.*** El mecanismo de acción propuesto de estas hormonas naturales y de sus análogos sintéticos es bloquear la síntesis y la secreción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1, y otros mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas, las especies reactivas del oxígeno y el óxido nítrico, producidos por los macrófagos y otras células inflamatorias. El resultado neto de este tratamiento es la reducción del reclutamiento de leucocitos, de la inflamación y del daño del injerto.

***Los protocolos inmunosupresores actuales han mejorado espectacularmente la supervivencia del injerto.*** Antes del uso de los inhibidores de la calcineurina, la supervivencia al cabo de 1 año de los injertos renales de cadáver no emparentado era del 50 al 60%, con una cifra del 90% en el caso de los injertos procedentes de donantes vivos emparentados (que son más compatibles con los receptores). Desde que se han introducido la ciclosporina, el FK506, la rapamicina y el MMF, la supervivencia de los injertos renales de cadáver no emparentado ha aumentado a alrededor del 90% al cabo de 1 año. El trasplante cardíaco, para el que no resulta práctico el emparejamiento del HLA, también se ha beneficiado de forma significativa del uso de las diversas clases de fármacos inmunodepresores revisados antes, y ahora tiene una supervivencia similar al cabo de 1 año de alrededor del 90% y al cabo de 5 años de alrededor del 75% (v. fig. 17-11). La experiencia con otros órganos es más limitada, pero la supervivencia también ha mejorado con el tratamiento inmunosupresor moderno, con supervivencias a los 10 años de alrededor del 60 y del 75% en receptores de páncreas e hígado, respectivamente, y a los 3 años del 70 al 80% en los receptores de pulmón.

La inmunosupresión fuerte comienza habitualmente en los receptores de aloinjertos con una combinación de fármacos en el momento del trasplante y, después de unos días, los fármacos se cambian por una inmunosupresión de mantenimiento prolongada. Por ejemplo, en el caso del trasplante renal en adultos, a un paciente se le puede inducir al principio con un anticuerpo anti-IL-2R o anti-linfocito T y una dosis alta de un corticoesteroide y después mantenerlo con un inhibidor de la calcineurina, un antimetabolito y una dosis baja de esteroides. El rechazo agudo, cuando ocurre, se trata intensificando rápidamente el tratamiento inmunosupresor. En el trasplante moderno, el rechazo crónico se ha convertido en la causa más frecuente de fracaso del aloinjerto, especialmente en el trasplante cardíaco. El rechazo crónico es más lento que el rechazo agudo y mucho menos reversible mediante la inmunosupresión.

***El tratamiento inmunosupresor lleva a una mayor propensión frente a varios tipos de infecciones intracelulares y tumores asociados a virus.*** El principal objetivo de la inmunosupresión en el tratamiento del rechazo del injerto es reducir la generación y función de los linfocitos T cooperadores y de los CTL, que median el rechazo celular agudo. Por tanto, no es sorprendente que la defensa contra los virus y otros microorganismos patógenos intracelulares, la función fisiológica de los linfocitos T, también se vea reducida en los receptores de trasplantes inmunodeprimidos. La reactivación de virus herpes latentes es un problema frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la varicela zóster y el virus de Epstein-Barr. Por esta razón, los receptores de trasplantes reciben ahora un tratamiento antivírico profiláctico para las infecciones por virus herpes. Los receptores inmunodeprimidos de aloinjertos también tienen un mayor riesgo de sufrir diversas infecciones llamadas oportunistas, que normalmente no ocurren en personas inmunocompetentes, como infecciones micóticas (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, histoplasmosis, coccidioidomicosis), infecciones por protozoos (toxoplasmosis) e infestaciones digestivas parasitarias (*Cryptosporidium* y *Microsporidium*). Los receptores de aloinjertos inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer que la población general, incluidas varias formas de cáncer cutáneo. Se sabe que algunos de los tumores que son más frecuentes en los receptores de aloinjertos se deben a virus y, por tanto, pueden surgir por una alteración de la inmunidad contra los virus. Entre ellos están el carcinoma del cuello uterino, que se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano, y los linfomas causados por el virus del Epstein-Barr. Los linfomas que se encuentran en el grupo de receptores de aloinjertos se llaman trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante (TLPT) y la mayoría derivan de los linfocitos B.

A pesar de los riesgos de infecciones y neoplasias asociadas al uso de fármacos inmunodepresores, la principal limitación

de las dosis toleradas de la mayoría de estos fármacos, incluidos los inhibidores de la calcineurina, los inhibidores de mTOR, los antimetabolitos y los esteroides, es la toxicidad directa de las células no relacionadas con la inmunosupresión. En algunos casos, los efectos tóxicos afectan a las mismas células que el rechazo, como la toxicidad por ciclosporina sobre las células epiteliales tubulares renales, lo que puede complicar la interpretación de una reducción de la función renal en los receptores de un aloinjerto renal.

### Métodos para inducir la tolerancia específica en el donante

***El rechazo del aloinjerto puede evitarse haciendo al anfitrión tolerante a los aloantígenos del injerto.*** La tolerancia en este marco implica que el sistema inmunitario del anfitrión no dañe el injerto a pesar de la falta o retirada de los fármacos inmunosupresores y antiinflamatorios. Se prevé que la tolerancia a un aloinjerto influirá en los mismos mecanismos que participan en la tolerancia a los antígenos propios (v. capítulo 15), es decir, la anergia, la eliminación y la supresión activa de linfocitos T alorreactivos. La tolerancia es deseable en el trasplante, porque es específica del aloantígeno y, por tanto, evitará los principales problemas asociados a la inmunosupresión inespecífica, es decir, la inmunodeficiencia que conduce a una mayor propensión a las infecciones y al desarrollo de tumores, y los efectos tóxicos farmacológicos. Además, conseguir la tolerancia del injerto puede reducir el rechazo crónico, que hasta la fecha ha permanecido inmutable frente a los fármacos inmunosupresores usados con frecuencia que impiden y revierten los episodios de rechazo agudo.



Varios métodos experimentales y observaciones clínicas han demostrado que debería ser posible conseguir tolerar los aloinjertos. En experimentos realizados en ratones, Medawar et al. encontraron que si a ratones recién nacidos de una cepa (el receptor) se les administraban células esplénicas de otra cepa (el donante), los receptores aceptaban después los injertos cutáneos del donante. Tal tolerancia es específica del aloantígeno, porque los receptores rechazarían injertos de cepas de ratón que expresaran alelos del MHC que difirieran de los de las células esplénicas del donante. Los pacientes con un trasplante renal que han recibido transfusiones sanguíneas que contienen leucocitos alógenos tienen una incidencia menor de episodios de rechazo agudo que aquellos que no han sido transfundidos. La explicación propuesta para este efecto es que la introducción de leucocitos alógenos mediante transfusiones produce tolerancia a los aloantígenos. Un mecanismo subyacente de inducción de tolerancia puede ser que las células del donante transfundidas contengan células dendríticas inmaduras, que inducen una falta de respuesta a los aloantígenos del donante. De hecho, el pretratamiento de posibles receptores con transfusiones sanguíneas se utiliza ahora como tratamiento profiláctico para reducir el rechazo. Algunos receptores de aloinjertos hepáticos son capaces de retener los injertos sanos incluso después de la retirada de la inmunosupresión. El mecanismo que subyace a esta aparente tolerancia «espontánea» no se conoce y parece especial de los injertos hepáticos.

Se están investigando varias estrategias para inducir la tolerancia específica frente al donante en receptores de aloinjertos.

- ***Bloqueo de la coestimulación.*** Se ha propuesto que el reconocimiento de aloantígenos sin coestimulación conduciría a la tolerancia del linfocito T, y hay algunas pruebas experimentales en animales que lo apoyan. Sin embargo, la experiencia clínica con fármacos que bloquean la coestimulación es que suprimen las respuestas inmunitarias al aloinjerto, pero no inducen tolerancia durante toda la vida, y los pacientes tienen que mantener su tratamiento.
- ***Quimerismo hematopoyético.*** Hemos mencionado antes que la transfusión de células sanguíneas del donante en el receptor del injerto inhibe el rechazo. Si las células transfundidas del donante o la progenie de las células sobreviven durante períodos largos en el receptor, este se convierte en una quimera. La tolerancia prolongada frente al aloinjerto por el quimerismo hematopoyético se ha alcanzado en un pequeño número de receptores de aloinjertos renales al hacer un trasplante de células de la médula ósea de un donante al mismo tiempo que el del órgano alógeno, pero los riesgos del trasplante de médula ósea y la disponibilidad de donantes adecuados pueden limitar la aplicabilidad de este método.
- ***Transferencia o inducción de linfocitos T reguladores.*** Se está intentando generar linfocitos T reguladores específicos frente al donante en cultivo y transferirlos a los receptores del injerto. Se ha publicado un cierto éxito en receptores de trasplantes de célula troncal hematopoyética en los que las infusiones de linfocitos T reguladores reducen la enfermedad de injerto contra anfitrión. Un método alternativo que se ha intentado en el trasplante de islotes pancreáticos, es activar los linfocitos T reguladores en vivo mediante la administración de anticuerpos anti-CD3, pero no se ha probado la eficacia de este tratamiento.

## TRASPLANTE XENÓGENO

El uso de trasplantes de órganos sólidos como tratamiento clínico está muy limitado por el limitado número de órganos para donar disponibles. Por esta razón, la posibilidad de realizar un trasplante de órganos de otros mamíferos, como los cerdos, en receptores humanos ha atraído un gran interés.

***Una barrera inmunitaria importante al trasplante xenógeno es la presencia de anticuerpos naturales en los receptores humanos que provocan un rechazo hiperagudo.*** Más del 95% de los primates tienen anticuerpos IgM naturales que son reactivos con los determinantes glucídicos expresados por las células de especies alejadas en el árbol evolutivo, como el cerdo. La mayoría de los anticuerpos naturales humanos contra el cerdo se dirigen contra un determinante glucídico particular formado por la acción de una enzima α-galactosiltransferasa porcina. Esta enzima coloca una galactosa en posición α en el mismo sustrato que las células humanas y de otros primates fucosilan para formar el antígeno del grupo sanguíneo H. Los anticuerpos naturales raramente se producen contra determinantes glucídicos de especies muy relacionadas, como los seres humanos y los chimpancés. De este modo, los órganos de los chimpancés y de otros primates superiores serían aceptados teóricamente por los seres humanos. Sin embargo, aspectos éticos y logísticos han limitado tales procedimientos. Por razones de compatibilidad anatómica, los cerdos son las especies xenógenas preferidas para la donación de órganos a los seres humanos.

Los anticuerpos naturales contra los xenoinjertos inducen el rechazo hiperagudo por los mismos mecanismos que los observados en el rechazo hiperagudo del aloinjerto. Estos mecanismos incluyen la generación de procoagulantes de célula endotelial y sustancias agregantes de las plaquetas, unidos

a la pérdida de los mecanismos de anticoagulación endoteliales. Sin embargo, las consecuencias de una activación del complemento humano en las células porcinas suelen ser más graves que las consecuencias de la activación del complemento por anticuerpos naturales en las células alógenas humanas, posiblemente porque algunas proteínas reguladoras del complemento producidas por las células porcinas, como el factor acelerador de la degradación, no son capaces de interactuar con las proteínas humanas del complemento, y no pueden así limitar la extensión de la lesión inducida por el complemento (v. capítulo 13).

Incluso cuando se evita el rechazo hiperagudo, los xenoinjertos se ven dañados a veces por una forma de rechazo vascular agudo que se produce a los 2 a 3 días del trasplante. Esta forma de rechazo se ha llamado rechazo tardío del xenoinjerto, rechazo agudo acelerado o rechazo vascular agudo, y se caracteriza por trombosis intravascular y necrosis de las paredes vasculares. Los mecanismos del rechazo tardío del xenoinjerto no se conocen bien; hallazgos recientes indican que puede haber incompatibilidades entre las plaquetas de los primates y las células endoteliales porcinas que promuevan la trombosis independiente del daño mediado por los anticuerpos.

Los xenoinjertos también pueden rechazarse por medio de respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T a los xenoantígenos. Se cree que los mecanismos de rechazo celular de los xenoinjertos son similares a los que se han descrito para el rechazo del aloinjerto, y las respuestas de los linfocitos T a los xenoantígenos pueden ser tan fuertes o incluso más que las respuestas a los aloantígenos.

## TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y ANTÍGENOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y RH

***La transfusión sanguínea es una forma de trasplante en la que sangre completa o células sanguíneas de uno o más sujetos se transfieren por vía intravenosa a la circulación de otro individuo.*** Las transfusiones sanguíneas se realizan más a menudo para reponer la sangre perdida por hemorragia o para corregir defectos causados por una producción inadecuada de células sanguíneas, lo que puede ocurrir en diversas enfermedades. La principal barrera para el éxito de las transfusiones sanguíneas es la respuesta inmunitaria a las moléculas de la superficie celular que difieren entre los sujetos. El sistema de aloantígenos más importante en la transfusión sanguínea es el sistema ABO, que expondremos con detalle más adelante. Los antígenos ABO se expresan en casi todas las células, incluidos los eritrocitos. Los sujetos que carecen de un antígeno de grupo sanguíneo particular producen anticuerpos IgM naturales contra ese antígeno. Si a tales sujetos se les administran células sanguíneas que expresen el antígeno diana, los anticuerpos preexistentes se unen a las células transfundidas, activan el complemento y dan lugar a **reacciones transfusionales,** que pueden poner en peligro la vida. La transfusión a través de una barrera ABO puede inducir una reacción hemolítica inmediata, lo que provoca una lisis intravascular de eritrocitos, probablemente mediada por el sistema del complemento, y una fagocitosis extensa de eritrocitos cubiertos de anticuerpos y complemento por los macrófagos del hígado y del bazo. La hemoglobina se libera de los eritrocitos lisados en cantidades que pueden ser tóxicas para las células renales, lo que provoca una necrosis celular tubular aguda renal y una insuficiencia renal. También pueden aparecer fiebre alta, choque y coagulación intravascular diseminada, lo que indica una liberación masiva de citocinas (p. ej., de TNF o IL-1). La coagulación intravascular diseminada consume factores de la coagulación con más rapidez de lo que pueden sintetizarse, y el paciente puede morir paradójicamente de hemorragia en presencia de una coagulación generalizada. Pueden aparecer reacciones hemolíticas más tardías debido a incompatibilidades de antígenos de grupo sanguíneo secundarios. Esto da lugar a una pérdida progresiva de los eritrocitos transfundidos, lo que conduce a la anemia y la ictericia; esta última es una consecuencia de sobrecargar al hígado con pigmentos derivados de la hemoglobina.

Expondremos ahora los antígenos del grupo sanguíneo ABO, así como otros antígenos de grupo sanguíneo con relevancia clínica.

### Antígenos del grupo sanguíneo ABO

***Los antígenos ABO son glúcidos unidos a proteínas y lípidos de la superficie celular que sintetizan enzimas glucosiltransferasa polimórficas, cuya actividad varía en función del alelo heredado*** (fig. 17-13). Los antígenos ABO fueron el primer sistema de aloantígenos que se definió en los mamíferos. Todos los sujetos normales sintetizan un glucano central común, que está unido, sobre todo, a proteínas de la membrana plasmática. La mayoría de los sujetos poseen una fucosiltransferasa que añade una fucosa a un azúcar no terminal del glucano central, y el glucano fucosilado se llama antígeno H. Un solo gen en el cromosoma 9 codifica una enzima glucosiltransferasa, que modifica más el antígeno H. Hay tres variantes alélicas de este gen. El producto del alelo del gen O está dedicado a la actividad enzimática. La enzima codificada por el alelo A transfiere una *N*-acetilgalactosamina terminal al antígeno H y el producto del gen B transfiere una galactosa terminal. Los sujetos homocigotos para el alelo O no pueden añadir azúcares terminales al antígeno H y expresan solo el antígeno H. Por el contrario, los sujetos que poseen un alelo A (homocigotos AA, heterocigotos AO o heterocigotos AB) forman el antígeno A al añadir una *N*-acetilgalactosamina terminal a algunos de sus antígenos H. De forma análoga, los sujetos que expresan un alelo B (homocigotos BB, heterocigotos BO o heterocigotos AB) forman el antígeno B añadiendo una galactosa terminal a algunos de sus antígenos H. Los heterocigotos AB forman antígenos A y B a partir de algunos de sus antígenos H. La terminología se ha simplificado, de manera que se dice que los sujetos OO tienen el tipo sanguíneo O; los sujetos AA y AO el tipo sanguíneo A; los sujetos BB y BO el tipo sanguíneo B; y los sujetos AB el tipo sanguíneo AB. Las mutaciones en el gen que codifica la fucosiltransferasa que produce el antígeno H son raras; de las personas que son homocigotos respecto a tal mutación se dice que tienen el grupo sanguíneo Bombay y no pueden producir antígenos H, A ni B ni recibir sangre de los tipos O, A, B o AB.

***Los sujetos que expresan un antígeno de los grupos sanguíneos A o B particular toleran ese antígeno, pero los sujetos que no expresan ese antígeno producen anticuerpos naturales que reconocen el antígeno.*** Casi todos los sujetos expresan el antígeno H y, por tanto, toleran este antígeno y no producen anticuerpos anti-H. Los sujetos que expresan antígenos A o B toleran estas moléculas y no producen anticuerpos anti-A ni anti-B, respectivamente. Sin embargo, los sujetos del grupo sanguíneo O y A producen anticuerpos IgM anti-B, y los sujetos del grupo sanguíneo O y B producen anticuerpos IgM anti-A. Los sujetos incapaces de producir el antígeno H nuclear producen anticuerpos contra los antígenos H, A y B. En su valor, parece paradójico que los sujetos que no expresan un

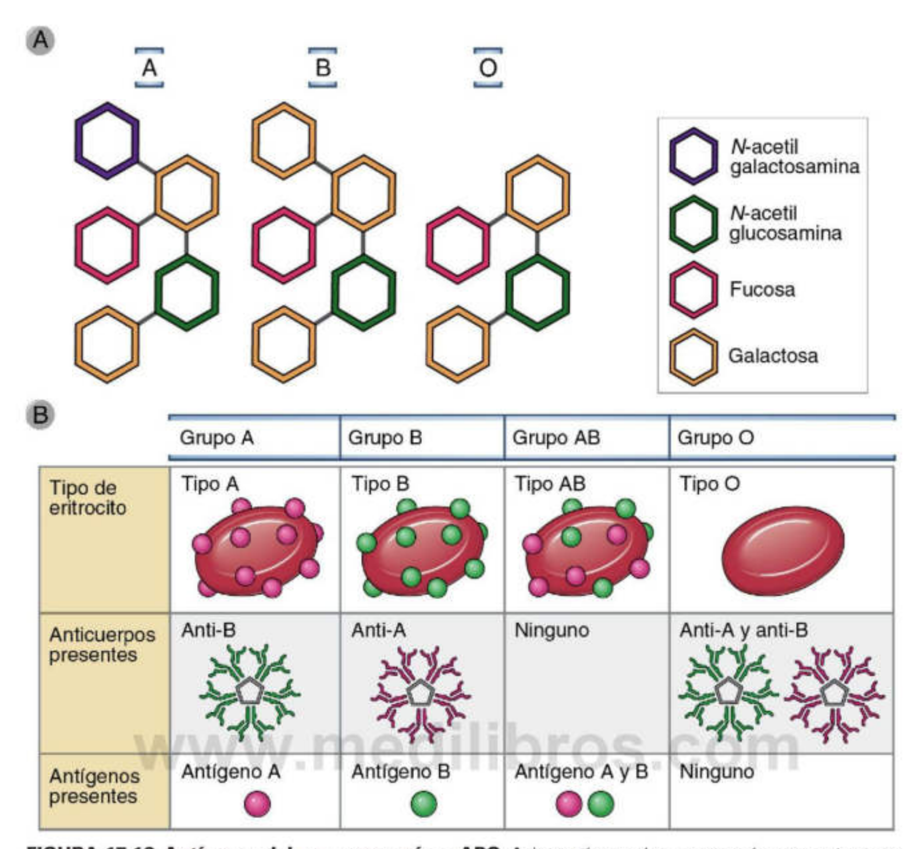




**FIGURA 17-13 Antígenos del grupo sanguíneo ABO. A.** Los antígenos de grupo sanguíneo son estructuras glucídicas añadidas a las proteínas de superficie celular por la acción de glucosiltransferasas (v. texto). **B.** Se producen diferentes antígenos del grupo sanguíneo mediante la adición de diferentes azúcares por diferentes glucosiltransferasas heredadas. Los sujetos que expresan un antígeno particular de grupo sanguíneo toleran ese antígeno pero producen anticuerpos naturales que reaccionan con otros antígenos de grupo sanguíneo.

antígeno de grupo sanguíneo produzcan anticuerpos contra él. La probable explicación es que los anticuerpos se producen contra glucolípidos de las bacterias intestinales que parecen tener reactividad cruzada con los antígenos ABO, a no ser que el sujeto tolere uno o más de ellos. La presencia de cualquier antígeno del grupo sanguíneo induce tolerancia frente a ese antígeno, lo que es predecible.

***En la transfusión clínica, la elección de los donantes de sangre para un receptor particular se basa en la expresión de antígenos del grupo sanguíneo y de las respuestas de anticuerpos frente a ellos.*** Si un paciente recibe una transfusión de eritrocitos de un donante que expresa el antígeno no expresado en los eritrocitos propios, puede producirse una reacción transfusional (descrita antes). De este hecho deriva que los sujetos AB pueden tolerar transfusiones de todos los posibles donantes y sea llamen, por tanto, receptores universales; de una forma análoga, los sujetos O pueden tolerar transfusiones solo de donantes O, pero pueden donar sangre a todos los receptores y, por tanto, se les llama donantes universales. En general, las diferencias en grupos sanguíneos secundarios producen una lisis de eritrocitos solo después de que transfusiones repetidas desencadenen una respuesta de anticuerpos secundaria.

Los antígenos de los grupos sanguíneos A y B se expresan en muchos otros tipos celulares además de las células sanguíneas, incluidas las células endoteliales. Por esta razón, la tipificación ABO es fundamental para evitar el rechazo hiperagudo de ciertos aloinjertos de órganos sólidos, como se expuso antes en el capítulo. La incompatibilidad ABO entre la madre y el feto no suele provocar problemas al feto, porque la mayoría de los anticuerpos antiglucídicos son IgM y no atraviesan la placenta.

## Otros antígenos del grupo sanguíneo

### *Antígeno de Lewis*

Las mismas glucoproteínas que portan determinantes de los grupos sanguíneos A y B pueden ser modificadas por otras glucosiltransferasas para generar antígenos secundarios del grupo sanguíneo. Por ejemplo, diferentes fucosiltransferasas pueden catalizar la adición de fucosas en otras posiciones no terminales y dar lugar a epítopos del sistema de antígenos de Lewis. Los antígenos de Lewis han recibido recientemente mucha atención por parte de los inmunólogos, porque estos grupos glucídicos sirven de ligandos para la selectina E y la selectina P, y de este modo intervienen en la migración del leucocito (v. capítulo 3).

#### Antígeno Rhesus (Rh)

Los antígenos Rhesus (Rh), llamados así por la especie de mono en que se identificaron por primera vez, son otro grupo con relevancia clínica de antígenos del grupo sanguíneo. Los antígenos Rh son proteínas de la superficie celular hidrófobas que no están glucosiladas que se sitúan en las membranas de los eritrocitos y tienen una estructura relacionada con otras glucoproteínas de la membrana del eritrocito con funciones transportadoras. Las proteínas Rh están codificadas por dos genes muy homólogos y ligados, pero solo uno de ellos, llamado RhD, se considera con frecuencia en la tipificación clínica de la sangre. Esto se debe a que hasta el 15% de la población tiene una eliminación u otra alteración del alelo RhD. Estas personas, llamadas Rh negativas, no toleran el antígeno RhD y producirán anticuerpos frente al antígeno si se exponen a células sanguíneas Rh positivas.

***El principal significado clínico de los anticuerpos anti-Rh se relaciona con las reacciones hemolíticas asociadas al embarazo, que son similares a las reacciones transfusionales.*** Las madres Rh negativas portadoras de un feto Rh positivo pueden sensibilizarse por los eritrocitos fetales que entran en la circulación materna, habitualmente durante el nacimiento del niño. Dado que el antígeno Rh es una proteína, a diferencia de los antígenos ABO glucídicos, se generan anticuerpos de cambio de clase a la IgG en las madres Rh negativas. Los posteriores embarazos en los que el feto sea Rh positivo tienen riesgo, porque los anticuerpos maternos IgG anti-Rh pueden cruzar la placenta y mediar la destrucción del eritrocitos fetales. Esto produce la **eritroblastosis fetal** (enfermedad hemolítica del recién nacido) y puede ser mortal para el feto. Esta enfermedad puede evitarse mediante la administración de anticuerpos anti-RhD a la madre antes de transcurridas 72 h del nacimiento del primer niño Rh positivo. El tratamiento impide que los eritrocitos Rh positivos del niño que entraron en la circulación materna induzcan la producción de anticuerpos anti-Rh en la madre. Los mecanismos exactos de acción de los anticuerpos administrados no están claros, pero podrían incluir la eliminación fagocítica o la lisis mediada por el complemento de los eritrocitos del niño, o la inhibición por retroalimentación dependiente del receptor para el Fc de los linfocitos B de la madre específicos frente al RhD (v. capítulo 12).

## TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células troncales hematopoyéticas (HSC) pluripotentes se hace habitualmente usando un inóculo de células de la médula ósea recogidas por aspiración, y el procedimiento se llama, a menudo, trasplante de médula ósea. En la práctica clínica actual las células troncales hematopoyéticas se obtienen casi siempre a partir de la sangre de donantes tras el tratamiento con factor estimulador de colonias, que moviliza células troncales de la médula ósea. Al receptor se le trata antes del trasplante con una combinación de quimioterapia, inmunoterapia o radiación para eliminar las células de la médula ósea y dejar un nicho para las células troncales transferidas. Después del trasplante, las células troncales repueblan la médula ósea del receptor y se diferencian en todas las líneas hematopoyéticas. Consideramos el trasplante de HSC por separado, porque este tipo de injerto tiene varias características únicas que no se encuentran en el trasplante de órganos sólidos.

El trasplante de células troncales hematopoyéticas se utiliza a menudo en la clínica para el tratamiento de las leucemias y los trastornos preleucémicos. De hecho, el trasplante de células troncales hematopoyéticas es el único tratamiento curativo de algunas de estas enfermedades, incluidas la leucemia linfocítica crónica y la leucemia mielocítica crónica. El mecanismo por el cual este tipo de trasplante cura las neoplasias hematopoyéticas es el efecto de injerto contra tumor, en el que el sistema inmunitario donante reconstituido reconoce las células tumorales residuales como extrañas y las destruye. El trasplante de HSC también se usa en la clínica para tratar enfermedades causadas por mutaciones heredadas de los genes que afectan solo a las células derivadas de las células troncales hematopoyéticas, como los linfocitos o los eritrocitos. Ejemplos de tales enfermedades que pueden curarse con una transferencia de HSC son la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), la inmunodeficiencia combinada grave ligada al X y las mutaciones de la hemoglobina, como la talasemia beta mayor y la anemia falciforme.

***Las células troncales hematopoyéticas alógenas son rechazadas por un anfitrión que sea incluso mínimamente inmunocompetente y, por tanto, hay que emparejar cuidadosamente todos los* loci *del MHC en el donante y el receptor.*** Los mecanismos del rechazo de las HSC no se conocen completamente, pero, además de los mecanismos inmunitarios adaptativos, las HSC pueden ser rechazadas por los linfocitos NK. La función de los linfocitos NK en el rechazo de la médula ósea se ha estudiado en animales experimentales. Los ratones híbridos $F_1$ irradiados rechazan la médula ósea donada por un progenitor endogámico. Este fenómeno, llamado resistencia híbrida, parece violar las leyes clásicas del trasplante de órganos sólidos. La resistencia híbrida se observa en los ratones con deficiencias de linfocitos T, y la eliminación de los receptores de los linfocitos NK con anticuerpos anti-NK impide el rechazo de la médula ósea del progenitor. La resistencia híbrida se debe probablemente a los linfocitos NK del anfitrión, que reaccionan contra los precursores de la médula ósea que carecen de moléculas de la clase I del MHC expresadas por el anfitrión. Recuerde que, normalmente, el reconocimiento de la clase I del MHC inhibe la activación de los linfocitos NK y, si faltan estas moléculas propias del MHC, los linfocitos NK quedan libres de su inhibición (v. fig. 4-8).

Incluso después de un injerto satisfactorio, dos problemas adicionales se asocian con frecuencia al trasplante de HSC, la enfermedad de injerto contra anfitrión y la inmunodeficiencia.

### Enfermedad de injerto contra anfitrión

***La enfermedad de injerto contra anfitrión (GVHD, del inglés* graft-versus-host disease*) se debe a una reacción de los linfocitos T maduros injertados presentes en el inóculo de HSC con los aloantígenos del anfitrión.*** Aparece cuando el anfitrión está inmunodeprimido y, por tanto, es incapaz de rechazar las células alógenas del injerto. En la mayoría de los casos, la reacción se dirige contra antígenos de histocompatibilidad secundarios del anfitrión, porque el trasplante de médula ósea no se realiza cuando el donante y el receptor tienen diferencias en moléculas del MHC. La GVHD también puede aparecer cuando se trasplantan órganos sólidos que contienen un número significativo de linfocitos T, como el intestino delgado, el pulmón o el hígado.

La GVHD es la principal limitación para el éxito del trasplante de médula ósea. Inmediatamente después del trasplante

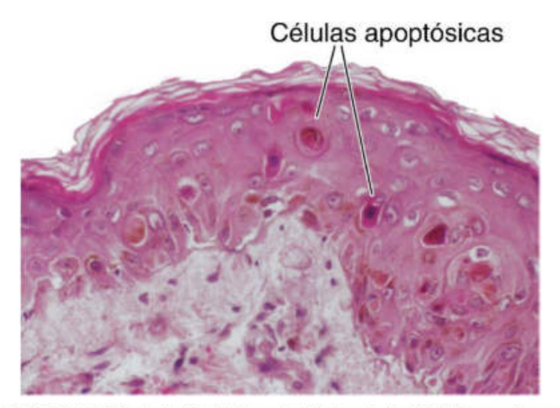



**FIGURA 17-14 Estudio histopatológico de la GVHD aguda en la piel.** Puede observarse un infiltrado linfocítico escaso en la unión entre la dermis y la epidermis, y la lesión de la capa epitelial está indicada por los espacios en esta unión (vacuolización), las células con tinciones anómalas de la queratina (disqueratosis), los queratinocitos apoptósicos y la desorganización de la maduración de los queratinocitos desde la capa basal hasta la superficie. *(Por cortesía del Dr. Scott Grantor, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

de células troncales hematopoyéticas se administran fármacos inmunodepresores como los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimús, antimetabolitos como el metotrexato y el inhibidor de mTOR sirolimús para la profilaxis frente al desarrollo de la GVHD. A pesar de estas estrategias profilácticas intensivas, la GVHD es la principal causa de muerte entre los receptores de trasplante de médula ósea. La GVHD puede clasificarse en función de los patrones histológicos en las formas aguda y crónica.

La **GVHD aguda** se caracteriza por la muerte de células epiteliales en la piel (fig. 17-14), el hígado (sobre todo el epitelio biliar) y el tubo digestivo. Se manifiesta con erupción cutánea, ictericia, diarrea y hemorragia digestiva. Cuando la muerte celular epitelial es extensa, la piel o el recubrimiento del intestino pueden desprenderse. En esta circunstancia, la GVHD aguda puede ser mortal.

La **GVHD crónica** se caracteriza por fibrosis y atrofia de uno o más de los mismos órganos, sin indicios de muerte celular aguda. La GVHD crónica también puede afectar a los pulmones y obliterar las vías respiratorias distales, lo que se llama bronquiolitis obliterativa, similar a la vista en el rechazo crónico de los aloinjertos pulmonares. Cuando es intensa, la GVHD crónica lleva a una disfunción completa del órgano afectado.

En modelos animales, la GVHD aguda es iniciada por los linfocitos T maduros transferidos con las HSC y la eliminación de los linfocitos T maduros del donante del injerto puede evitar el desarrollo de la GVHD. En el trasplante clínico de HSC, los esfuerzos por eliminar los linfocitos T del inóculo han reducido la incidencia de GVHD, pero también el efecto de injerto contra leucemia, que es a menudo fundamental al tratar las leucemias con este tipo de trasplante. Las preparaciones de HSC desprovistas de linfocitos T también tienden a integrarse mal, quizás porque los linfocitos T maduros producen un factor estimulador de las colonias que ayuda a la repoblación de células troncales.

Aunque la GVHD la inician los linfocitos T injertados que reconocen aloantígenos del anfitrión, las células efectoras que causan la lesión celular epitelial están peor definidas. En el estudio histológico, los linfocitos NK están unidos a menudo a las células epiteliales muertas, lo que indica que los linfocitos NK son células efectoras importantes de la GVHD aguda. Los CTL $CD8^+$ y las citocinas también parecen participar en la lesión tisular de la GVHD aguda.

La relación entre la GVHD crónica y la GVHD aguda es desconocida y plantea aspectos similares a los que relacionan el rechazo crónico del aloinjerto con el rechazo agudo del aloinjerto. Por ejemplo, la GVHD crónica puede representar la fibrosis de la curación de la herida secundaria a una pérdida aguda de células epiteliales. Sin embargo, la GVHD crónica puede surgir sin una GVHD aguda anterior. Una explicación alternativa es que la GVHD crónica representa una respuesta a la isquemia causada por una lesión vascular.

La GVHD aguda y la crónica se tratan con frecuencia mediante una inmunodepresión intensa, como dosis altas de esteroides, pero muchos pacientes no responden favorablemente. Los fracasos terapéuticos pueden deberse a que estos tratamientos se dirigen solo contra algunos de los muchos mecanismos efectores en juego en la GVHD y a que algunos tratamientos pueden eliminar los linfocitos T reguladores, que son importantes para evitar la GVHD. Con su elevada mortalidad, la GVHD aguda constituye el principal obstáculo para un trasplante satisfactorio de células troncales hematopoyéticas. Se están estudiando tratamientos experimentales como los anticuerpos anti-TNF y la transferencia de linfocitos T reguladores.

## Inmunodeficiencia tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas

***El trasplante de HSC se acompaña, a menudo, de una inmunodeficiencia clínica.*** Varios factores pueden contribuir a las respuestas inmunitarias defectuosas de los receptores. Los receptores del trasplante pueden ser incapaces de regenerar un repertorio nuevo completo de linfocitos. Es probable que la radioterapia y la quimioterapia usadas para preparar a los receptores para el trasplante eliminen las células memoria y las células plasmáticas de vida larga del receptor, y que pueda tardarse algún tiempo en regenerar estas poblaciones.

La consecuencia de la inmunodeficiencia es que los receptores de trasplantes de HSC son proclives a las infecciones víricas, especialmente por citomegalovirus y muchas bacterias y hongos. También son proclives a los linfomas de linfocitos B provocados por el virus del Epstein-Barr. Las inmunodeficiencias de los receptores del trasplante de HSC pueden ser más graves que las de los pacientes con inmunodeficiencias tradicionales. Por tanto, los receptores reciben con frecuencia antibióticos profilácticos, profilaxis antivírica para evitar las infecciones por citomegalovirus, profilaxis antimicótica para evitar la infección invasora por *Aspergillus* e infusiones intravenosas de inmunoglobulinas (IVIG) de mantenimiento. Los receptores son también vacunados frente a infecciones frecuentes, para restaurar la inmunidad protectora perdida tras el trasplante.

Hay un gran interés en el uso de células troncales pluripotentes para reparar tejidos con escasa capacidad regenerativa natural, como el músculo cardíaco, el encéfalo y la médula espinal. Un enfoque es utilizar células troncales embrionarias, que son células troncales pluripotentes derivadas del estadio de blastocisto de los embriones humanos. Aunque todavía no se han usado en gran medida en la clínica células troncales

embrionarias, es probable que una barrera importante a su utilidad sea su aloantigenicidad y el rechazo por el sistema inmunitario del receptor. Una posible solución a esto puede ser el uso de células troncales pluripotentes inducidas (iPS, del inglés *induced pluripotent stem*), que pueden obtenerse de tejidos somáticos del adulto mediante la transducción de ciertos genes. La ventaja inmunitaria del método de las células iPS es que estas células pueden obtenerse de células somáticas del paciente y, por tanto, no serán rechazadas.

## RESUMEN

- El trasplante de tejidos de un sujeto a un receptor con una composición génica diferente lleva a una respuesta inmunitaria específica llamada rechazo que puede destruir el injerto. Las principales dianas moleculares en el rechazo del aloinjerto son las moléculas de las clases I y II del MHC.
- Las moléculas alógenas intactas del MHC pueden ser presentadas por las APC del donante a los linfocitos T del receptor (la vía directa), o los aloantígenos pueden ser captados por APC del donante que entran en el injerto o residen en los órganos linfáticos de drenaje y ser procesados y presentados a los linfocitos T en forma de péptidos asociados a moléculas propias del MHC (la vía indirecta).
- La frecuencia de linfocitos T capaces de reconocer moléculas alógenas del MHC es muy elevada, lo que explica por qué la respuesta a los aloantígenos es mucho más fuerte que la respuesta a antígenos extraños tradicionales.
- El rechazo del injerto está mediado por linfocitos T, incluidos CTL, que matan células del injerto y linfocitos T cooperadores, que causan una inflamación mediada por citocinas que recuerda a las reacciones de HTR, y por anticuerpos.
- Varios mecanismos efectores causan el rechazo de injertos de órganos sólidos. Los anticuerpos preexistentes específicos para el grupo sanguíneo del donante o los antígenos del MHC producen el rechazo hiperagudo caracterizado por trombosis de los vasos del injerto. Los linfocitos T y los anticuerpos alorreactivos producidos en respuesta al injerto dañan la pared vascular y provocan la muerte de las células parenquimatosas, lo que se llama rechazo agudo. El rechazo crónico se caracteriza por fibrosis y estenosis arterial (vasculopatía del injerto), lo que puede deberse a reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T y citocinas.
- El rechazo del injerto puede evitarse o tratarse mediante la inmunosupresión del anfitrión y minimizando la inmunogenicidad del injerto (al limitar las diferencias alélicas del MHC). La mayor parte de la inmunosupresión se dirige a las respuestas de linfocitos T y conlleva el uso de fármacos citotóxicos, fármacos inmunosupresores específicos o anticuerpos contra los linfocitos T. Los fármacos inmunodepresores usados ampliamente se dirigen contra la calcineurina, mTOR y la síntesis de ADN en el linfocito. La inmunosupresión se combina a menudo con fármacos antiinflamatorios, como los corticoesteroides, que inhiben la síntesis de citocinas en los macrófagos y en otras células.
- Los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos se vuelven inmunodeficientes debido a sus tratamientos y son proclives a las infecciones víricas y a los tumores malignos.
- El trasplante xenógeno de órganos sólidos está limitado por la presencia de anticuerpos naturales frente a antígenos glucídicos presentes en las células de especies discordantes que causan un rechazo hiperagudo, un rechazo vascular agudo mediado por anticuerpos, una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T a moléculas del MHC xenógenas, y los efectos protrombóticos del endotelio xenógeno sobre las plaquetas y las proteínas de la coagulación humanas.
- Los antígenos del grupo sanguíneo ABO son estructuras glucídicas polimórficas presentes en las células sanguíneas y el endotelio que limitan las transfusiones y algunos trasplantes de órganos sólidos entre sujetos. Hay anticuerpos IgM naturales anti-A o anti-B preexistentes en sujetos que no expresan antígenos A o B en sus células, respectivamente, y estos anticuerpos pueden causar reacciones transfusionales y el rechazo hiperagudo del aloinjerto.
- Los trasplantes de células troncales hematopoyéticas (HSC) están preformados para tratar leucemias y defectos génicos limitados a las células hematopoyéticas. Los trasplantes de HSC son proclives al rechazo y los receptores requieren una inmunosupresión preparatoria intensa. Además, los linfocitos T en el injerto de HSC pueden responder a los aloantígenos del anfitrión y causar una GVHD. La GVHD aguda se caracteriza por la muerte celular epitelial en la piel, el intestino y el hígado; puede ser mortal. La GVHD crónica se caracteriza por fibrosis y atrofia de uno o más de estos órganos diana, así como los pulmones, y puede ser también mortal. Los receptores de trasplantes de HSC también sufren a menudo una inmunodeficiencia grave, que los hace proclives a las infecciones.



## LECTURAS RECOMENDADAS

### Reconocimiento y rechazo de trasplantes alógenos


Baldwin WM, Valujskikh A, Fairchild RL: Antibody-mediated rejection: emergence of animal models to answer clinical questions, *American Journal of Transplantation* 10:1135-1142, 2010.

Colvin RB, Smith RN: Antibody-mediated organ-allograft rejection, *Nature Review Immunology* 5:807-817, 2005.

Gras S, Kjer-Nielsen L, Chen Z, Rossjohn J, McCluskey J: The structural bases of direct T-cell allorecognition: implications for T-cell-mediated transplant rejection, *Immunology and Cell Biology* 89:388-395, 2011.

Kinnear G, Jones ND, Wood KJ: Costimulation blockade: current perspectives and implications for therapy, *Transplantation* 95:527-535, 2013.

Lakkis FG, Lechler RI: Origin and biology of the allogeneic response, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3:1-10, 2013.

LaRosa DF, Rahman AH, Turka LA: The innate immune system in allograft rejection and tolerance, *Journal of Immunology* 178:7503-7509, 2007.

Li XC, Rothstein DM, Sayegh MH: Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments, *Immunological Reviews* 229:271-293, 2009.

Nagy ZA: Alloreactivity: an old puzzle revisited, *Scandinavian Journal of Immunology* 75:463-470, 2012.

Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft, *New England Journal of Medicine* 363:1451-1462, 2010.

Wood KJ, Goto R: Mechanisms of rejection: current perspectives, *Transplantation* 93:1-10, 2012.

## Trasplante clínico

Blazar BR, Murphy WJ, Abedi MM: Advances in graft-versus-host disease biology and therapy, *Nature Reviews Immunology* 12:443-458, 2012.

Chinen J, Buckley RH: Transplantation immunology: solid organ and bone marrow, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125:S324-S335, 2010.

Li HW, Sykes M: Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation, *Nature Reviews Immunology* 12:403-416, 2012.

McCall M, Shapiro AM: Update on islet transplantation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2: 2012, a007823.

## Inmunosupresión e inducción de tolerancia a los aloinjertos

Chidgey AP, Layton D, Trounson A, Boyd RL: Tolerance strategies for stem-cell-based therapies, *Nature* 453:330-377, 2008.

Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation, *New England Journal of Medicine* 351:2715-2729, 2004.

Safinia N, Sagoo P, Lechler R, Lombardi G: Adoptive regulatory T cell therapy: challenges in clinical transplantation, *Current Opinions in Organ Transplantation* 15:427-434, 2010.

Turka LA, Lechler RI: Towards the identification of biomarkers of transplantation tolerance, *Nature Reviews Immunology* 9:521-526, 2009.

## Xenotrasplante

Yang YG, Sykes M: Xenotransplantation: current status and a perspective on the future, *Nature Reviews Immunology* 7:519-531, 2007.

CAPÍTULO

# 18

# Inmunidad antitumoral



El cáncer es un problema de salud importante en todo el mundo y una de las causas más destacadas de morbilidad y mortalidad en los niños y los adultos. La mortalidad de los tumores malignos se debe a su crecimiento incontrolado dentro de los tejidos normales, lo que produce daño y deterioro funcional. El fenotipo maligno de los cánceres refleja defectos en la regulación de la proliferación celular, la resistencia de las células tumorales a la muerte apoptósica, la capacidad de las células tumorales de invadir los tejidos del anfitrión y de metastatizar en lugares alejados y en la evasión por el tumor de los mecanismos de defensa inmunitarios del anfitrión. La posibilidad de poder erradicar los cánceres mediante respuestas inmunitarias específicas ha impulsado muchos trabajos en el campo de la inmunología tumoral. El concepto de **vigilancia inmunitaria** del cáncer, que fue propuesto por Macfarlane Burnet en los años cincuenta, afirma que una función fisiológica del sistema inmunitario es reconocer y destruir clones de células transformadas antes de que se conviertan en tumores y matar a los tumores después de que se hayan formado. La existencia de vigilancia inmunitaria se ha demostrado por el aumento de la incidencia de algunos tipos de tumores en animales de experimentación y seres humanos con inmunodeficiencias. Actualmente es evidente que los sistemas inmunitarios innato y adaptativo reaccionan frente a muchos tumores, y aprovechar estas reacciones para destruir específicamente los tumores sigue siendo un importante objetivo de los inmunólogos tumorales. En este capítulo se describirán los tipos de antígenos que expresan los tumores malignos, cómo el sistema inmunitario reconoce y responde a estos antígenos, cómo los tumores se evaden del sistema inmunitario del anfitrión y la aplicación de métodos inmunológicos al tratamiento del cáncer.



## GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD ANTITUMORAL

Varias características de los antígenos tumorales y de las respuestas inmunitarias antitumorales son fundamentales para comprender la inmunidad antitumoral y elaborar estrategias de inmunoterapia antineoplásica.

- ***Los tumores estimulan respuestas inmunitarias adaptativas específicas.*** Observaciones clínicas y experimentos realizados en animales han establecido que, aunque las células tumorales derivan de las células del anfitrión, los tumores desencadenan respuestas inmunitarias. Estudios histopatológicos muestran que muchos tumores están rodeados de infiltrados de células mononucleares formados por linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales (NK) y macrófagos, y que hay linfocitos activados y macrófagos en los ganglios linfáticos que drenan los lugares en que crece un tumor (fig. 18-1). La presencia de infiltrados linfocíticos en algunos tipos de melanomas, carcinomas de colon y mama es un factor predictivo de un mejor pronóstico. La primera demostración experimental de que los tumores pueden inducir respuestas inmunitarias protectoras procede de estudios de tumores trasplantados realizados en los años cincuenta (fig. 18-2). Se puede inducir un sarcoma en un ratón endogámico pintando

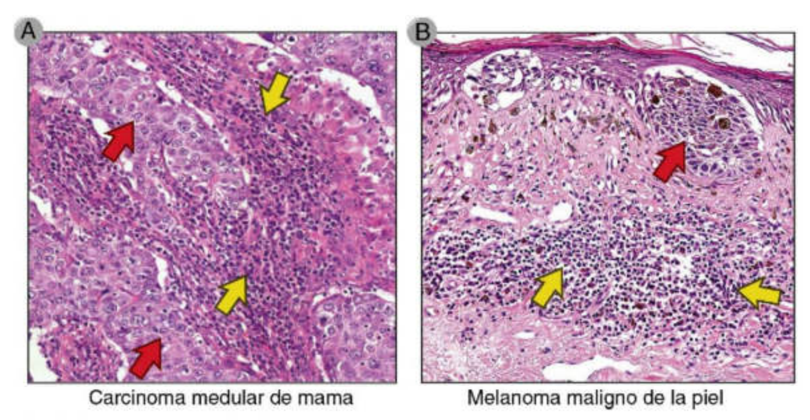



**FIGURA 18-1 Inflamación linfocítica asociada a ciertos tumores. A.** Carcinoma medular de mama. **B.** Melanoma maligno. Las *flechas rojas* indican las células malignas. Las *flechas amarillas* indican los infiltrados inflamatorios ricos en linfocitos.

su piel con la sustancia química cancerígena metilcolantreno (MCA). Si el tumor inducido con el MCA se reseca y trasplanta en otros ratones singénicos, los tumores crecen. Por el contrario, si las células del tumor original se trasplantan de nuevo al anfitrión original, el ratón rechaza este trasplante y el tumor no crece. El mismo ratón que se había hecho inmune a su tumor es incapaz de rechazar tumores inducidos por MCA producidos en otros ratones. Además, los linfocitos T del animal portador del tumor pueden transferir la inmunidad protectora frente al tumor a otros animales

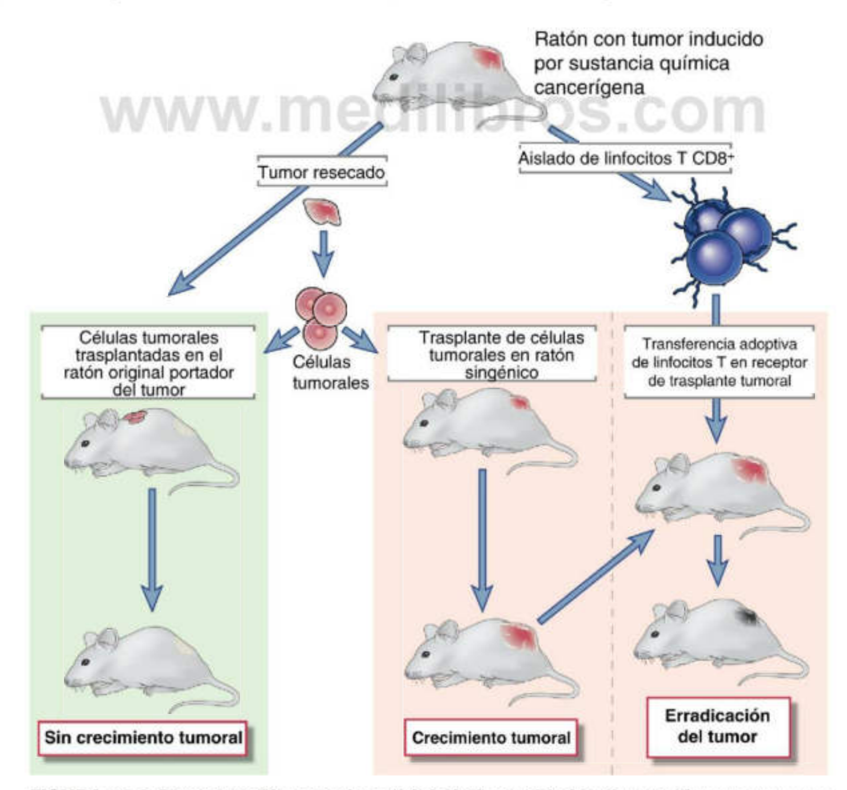




**FIGURA 18-2 Demostración experimental de la inmunidad antitumoral.** Los ratones a los que se ha extirpado un tumor inducido con una sustancia cancerígena química (MCA) rechazan posteriores trasplantes del mismo tumor, mientras que el tumor trasplantado crece en los ratones singénicos normales. El tumor también se rechaza en los ratones normales que reciben una transferencia adoptiva de linfocitos T procedentes de un animal original portador del tumor.

sin ella. Por tanto, las respuestas inmunitarias frente a los tumores muestran las características que permiten definir la inmunidad adaptativa, es decir, la especificidad, la memoria y la participación clave de los linfocitos. Como estos experimentos del trasplante predicen, la respuesta más eficaz contra los tumores que crecen de forma espontánea parece mediada, sobre todo, por los linfocitos T.

- ***Las respuestas inmunitarias no impiden con frecuencia el crecimiento de los tumores.*** Puede haber varios motivos por los que la inmunidad antitumoral sea incapaz de erradicar las células transformadas. Primero, muchos tumores tienen mecanismos especializados para evadir las respuestas inmunitarias del anfitrión. Volveremos más adelante a estos mecanismos en este capítulo. Segundo, las células tumorales proceden de células del anfitrión y, por tanto, son similares a las células normales en muchos aspectos. Por tanto, muchos tumores tienden a tener una capacidad inmunógena débil. Entre los tumores que provocan respuestas inmunitarias intensas están los tumores inducidos por virus oncógenos, en los que los antígenos extraños son las proteínas víricas. Muchos tumores espontáneos inducen una inmunidad débil o incluso indetectable. Esto puede deberse a que los tumores que crecen han sufrido mutaciones que reducen su capacidad de estimular respuestas inmunitarias fuertes. De este modo, la importancia de la vigilancia inmunitaria y de la inmunidad tumoral varían con el tipo de tumor. Tercero, el crecimiento rápido y la diseminación de un tumor pueden superar la capacidad del sistema inmunitario de controlar de forma eficaz el tumor, lo que requiere que todas las células malignas sean eliminadas.
- ***El sistema inmunitario puede activarse para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar los tumores.*** Como se verá al final del capítulo, esta observación ha estimulado nuevas orientaciones de la inmunoterapia antitumoral, en la que el objetivo del tratamiento es potenciar la respuesta antitumoral del anfitrión.

La existencia de inmunidad antitumoral específica implica que los tumores deben expresar antígenos que el anfitrión reconozca como extraños. La naturaleza y el significado de estos antígenos se describirán a continuación.

# ANTÍGENOS TUMORALES

La primera clasificación de los antígenos tumorales se basaba en sus patrones de expresión. Los antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las células normales, se denominan **antígenos específicos de tumores;** algunos de estos antígenos son exclusivos de tumores individuales, mientras que otros son compartidos por tumores del mismo tipo. Los antígenos tumorales que también se expresan en las células normales se denominan **antígenos asociados a tumores;** en la mayoría de los casos estos antígenos son constituyentes celulares normales cuya expresión es aberrante o está regulada de forma anómala en los tumores. La clasificación moderna de los antígenos tumorales se basa en la estructura molecular y la fuente de antígenos expresados en las células tumorales que estimulan las respuestas de linfocitos T o de anticuerpos en sus anfitriones.

Se han usado varios métodos bioquímicos y genéticos moleculares para identificar antígenos tumorales. Para los antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL) $CD8^+$, los investigadores han establecido líneas de clones de CTL reactivos frente a tumores a partir de pacientes con cáncer y las han usado como sondas para identificar específicamente los antígenos peptídicos relevantes o los genes que los codifican. Estos clones de CTL específicos frente a antígenos tumorales pueden detectar respuestas a péptidos derivados de tumores o respuestas a las proteínas producidas por genotecas de ADN complementario (ADNc) del tumor. Tales métodos se utilizaron por primera vez para identificar antígenos del melanoma humano que estimularan las respuestas de los CTL en pacientes con el tumor. Se han usado los mismos métodos para identificar antígenos que son reconocidos por linfocitos cooperadores $CD4^+$, en cuyo caso las sondas son clones de linfocitos T cooperadores derivados de linfocitos T $CD4^+$ de pacientes.

Un método para identificar antígenos tumorales que estimulen respuestas inmunitarias humorales en pacientes se llama análisis serológico de la expresión del ADNc recombinante (SEREX, del inglés *serologic analysis of recombinant cDNA expression*). Con este método se transfectan genotecas de ADNc derivadas del ARN del tumor de un paciente en una línea celular y se realizan análisis para detectar la unión de las inmunoglobulinas séricas del paciente con cáncer a las células transfectadas. De esta manera se obtienen las secuencias génicas de las proteínas diana para anticuerpos y se identifican las proteínas codificadas que estimulan las respuestas de anticuerpos en el paciente.

En los siguientes apartados describiremos las principales clases de antígenos tumorales (tabla 18-1). Incluiremos aquellos antígenos tumorales que sabemos que inducen respuestas inmunitarias en los seres humanos con cáncer, así como los antígenos asociados a tumores que podrían no inducir de forma espontánea respuestas inmunitarias en el anfitrión, pero que podrían ser dianas para la inmunoterapia o ser marcadores útiles para el diagnóstico clínico y la observación de los pacientes.

## Productos de genes mutados

***Los oncogenes y los genes supresores de tumores mutados producen proteínas que difieren de las proteínas celulares normales y, por tanto, pueden inducir respuestas inmunitarias.*** Muchos tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o para el mantenimiento del fenotipo maligno. Con frecuencia, estos genes se producen mediante mutaciones puntales, eliminaciones, translocaciones cromosómicas o inserciones de genes víricos que afectan a protooncogenes celulares o genes supresores de tumores. Los productos de muchos de estos oncogenes y de genes supresores de tumores mutados son proteínas citosólicas o nucleares que se degradan en los proteasomas y pueden presentarse en moléculas de la clase I del MHC en las células tumorales. Estas proteínas pueden entrar en las vías de presentación del antígeno de las clases I y II del MHC en las células dendríticas que han fagocitado células tumorales muertas o cuerpos apoptósicos derivados de células tumorales. Debido a que los genes mutados no están presentes en las células normales, los péptidos codificados por ellos no inducen autotolerancia y pueden estimular respuestas de los linfocitos T en el anfitrión. Algunos pacientes con cáncer tienen linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ circulantes que pueden responder a los péptidos codificados por oncogenes mutados como *RAS*, o péptidos nuevos derivados de proteínas de fusión como Bcr/Abl generados por translocaciones cromosómicas relacionadas con el tumor, así como a péptidos codificados por genes supresores de tumores mutados como *p53*. Además, en los animales,

**TABLA 18-1 Antígenos tumorales**

| Tipo de antígeno | Ejemplos de antígenos tumorales humanos |
|---|---|
| Productos de oncogenes mutados, genes supresores de tumores | Productos del oncogén: mutaciones de Ras (~10% de los carcinomas humanos), producto p210 de reordenamientos de Bcr/Abl (LMC)<br>Productos de gen supresor de tumores: p53 mutado (presente en ~50% de los tumores humanos) |
| Productos de oncogenes sin mutar, pero expresados en gran cantidad | HER2/Neu (carcinoma de mama y otros) |
| Formas mutadas de genes celulares no implicados en la oncogenia | Varias proteínas mutadas en melanomas reconocidos por CTL |
| Productos de genes que son silentes en la mayoría de los tejidos normales | Antígenos de cáncer/testículo expresados en melanomas y muchos carcinomas; expresados normalmente y, sobre todo, en el testículo y la placenta |
| Proteínas no oncógenas normales expresadas en exceso en las células tumorales | Tirosinasa, gp100, MART en melanomas (expresada normalmente en melanocitos) |
| Productos de virus oncógenos | Proteínas E6 y E7 del virus del papiloma (carcinomas de cuello uterino)<br>Proteína EBNA-1 de VEB (linfomas asociados al VEB, carcinoma nasofaríngeo) |
| Antígenos oncofetales | Antígeno carcinoembrionario en muchos tumores, también expresado en el hígado y otros tejidos durante la inflamación<br>α-fetoproteína |
| Glucolípidos y glucoproteínas | $GM_2$, $GD_2$ en melanomas |
| Antígenos de diferenciación presentes normalmente en el tejido de origen | Antígeno específico de la próstata en carcinomas prostáticos<br>CD20 en linfomas de linfocitos B |

*CTL*, linfocito T citotóxico; *EBNA*, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *LMC*, leucemia mielocítica crónica; *MART*, antígeno del melanoma reconocido por los linfocitos T; *VEB*, virus de Epstein-Barr.



la inmunización con las proteínas Ras o p53 mutadas induce respuestas mediadas por CTL y de rechazo frente a los tumores que expresan estos mutantes. Sin embargo, estas proteínas no parecen dianas importantes de los CTL específicos frente a los tumores en la mayoría de los pacientes con diversos tumores.

***Los antígenos tumorales pueden producirlos genes mutados aleatoriamente cuyos productos no se relacionen con el fenotipo maligno.*** Los antígenos tumorales que se definieron mediante el trasplante de tumores inducidos por sustancias cancerígenas en animales, denominados antígenos de trasplante específicos de tumor, son mutantes de diversas proteínas celulares del anfitrión. Estudios realizados con sarcomas inducidos con productos químicos en roedores, como los que se ilustran en la figura 18-2, establecieron que diferentes tumores de roedores, todos inducidos por la misma sustancia cancerígena, expresaban diferentes antígenos de trasplante. Los antígenos tumorales identificados con estos experimentos son péptidos derivados de proteínas propias mutantes y presentados en forma de complejos péptido-MHC de la clase I capaces de estimular a los CTL. Estos antígenos son muy variados, porque las sustancias cancerígenas que inducen los tumores pueden producir mutaciones de forma aleatoria en prácticamente cualquier gen del anfitrión, y la vía presentadora de antígenos del MHC de la clase I puede presentar péptidos de cualquier proteína citosólica mutada en cada tumor. De manera más reciente, la secuenciación de genes en cánceres humanos frecuentes ha revelado que muchos tumores portan un gran número de mutaciones específicas de tumores, la mayoría de las cuales afectan a genes que no se creían relacionados con el desarrollo ni el fenotipo maligno del tumor. Las proteínas mutadas pueden actuar como antígenos tumorales si pueden dar lugar a péptidos que se unan a alelos del MHC del sujeto afectado. Recientemente se han analizado tumores frecuentes y células normales del mismo sujeto en busca de todas las posibles mutaciones codificadoras mediante un método de secuenciación de siguiente generación. Tales análisis han conducido a la identificación de péptidos específicos de tumores.

## Proteínas celulares no mutadas, pero expresadas de forma anómala

***Los antígenos tumorales que desencadenan respuestas inmunitarias pueden ser proteínas celulares normales que se expresen de forma anómala en las células tumorales.*** Se han identificado muchos antígenos de este tipo en tumores humanos, como los melanomas, mediante la clonación molecular de los antígenos reconocidos por los linfocitos T y los anticuerpos procedentes de pacientes portadores de tumores. Una de las sorpresas que surgió en estos estudios fue que algunos antígenos tumorales son proteínas no mutadas que se producen en concentraciones bajas en las células normales y que se expresan en exceso en las células tumorales. Uno de estos antígenos es la tirosinasa, una enzima que participa en la biosíntesis de la melanina y que se expresa en los melanocitos normales y en los melanomas. Clones tanto de CTL $CD8^+$ restringidos por el MHC de la clase I como de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores restringidos por el MHC de la clase II de pacientes con melanoma reconocen péptidos derivados de la tirosinasa. A primera vista, es sorprendente que estos pacientes puedan responder a un antígeno propio normal. La explicación probable es que la tirosinasa se sintetiza normalmente en cantidades tan pequeñas y en tan pocas células que no es reconocida por el sistema inmunitario ni induce tolerancia. Por tanto, la mayor cantidad producida por las células del melanoma es capaz de desencadenar respuestas inmunitarias. El hallazgo de las respuestas mediadas por los linfocitos T específicos frente a la tirosinasa en los pacientes plantea la posibilidad de que las vacunas con péptidos contra la tirosinasa puedan estimular estas respuestas frente a los melanomas; se están realizando estudios clínicos con estas vacunas.

***Los antígenos de cáncer/testículo son proteínas expresadas en gametos y trofoblastos y en muchos tipos de cánceres, pero no en tejidos somáticos normales.*** Los primeros antígenos de cáncer/testículo se identificaron mediante la clonación de genes de melanomas humanos que codificaban antígenos proteínicos celulares reconocidos por clones de CTL específicos frente al melanoma procedentes de pacientes portadores de melanomas. Estos antígenos se denominaron proteínas MAGE, y posteriormente se observó que se expresaban en otros tumores además de los melanomas, como los carcinomas de vejiga, mama, piel, pulmón y próstata, y algunos sarcomas, así como en los testículos normales. Después de identificar los genes de las proteínas MAGE se han identificado otras

familias de genes no relacionados que codifican antígenos del melanoma reconocidos por clones de CTL derivados de pacientes con melanoma. Al igual que las proteínas MAGE, estos otros antígenos del melanoma están silentes en la mayoría de los tejidos normales, excepto los testículos y los trofoblastos de la placenta, pero se expresan en diversos tumores malignos. Se han identificado más de 40 familias de antígenos de cáncer/testículo diferentes. Aproximadamente la mitad son codificados por genes del cromosoma X, mientras que el resto son codificados por genes distribuidos por todo el genoma. Aunque se ha mostrado que algunos antígenos de cáncer/testículo regulan la transcripción o la producción de otros genes, se desconoce la función de la mayoría de estas proteínas. En general, no son necesarios para el fenotipo maligno de las células, y sus secuencias son idénticas a las de los genes correspondientes de las células normales, es decir, no están mutados. Actualmente se están utilizando en estudios de vacunas antitumorales varios antígenos de cáncer/testículo ligados al cromosoma X.

## Antígenos de virus oncógenos

***Los productos de los virus oncógenos actúan como antígenos tumorales y desencadenan respuestas específicas de linfocitos T que pueden servir para erradicar los tumores.*** Los virus ADN están implicados en la aparición de diversos tumores en los seres humanos y en los animales de experimentación. Son ejemplos en los seres humanos el virus de Epstein-Barr (VEB), que se asocia a los linfomas de linfocitos B y al carcinoma nasofaríngeo, el virus del papiloma humano (VPH), que se asocia al carcinoma cervical, en la orofaringe y otros lugares; y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHSK/VHH-8), que se asocia a tumores vasculares. Los papovavirus, como el poliomavirus y el virus de los simios 40 (SV-40), y los adenovirus inducen tumores malignos en los roedores recién nacidos o en los adultos inmunodeficientes. En la mayoría de estos tumores inducidos por virus ADN, los antígenos proteínicos codificados por el virus se encuentran en el núcleo, el citoplasma o la membrana plasmática de las células tumorales. Estas proteínas víricas de síntesis endógena pueden procesarse y ser presentadas por las moléculas de la clase I del MHC en la superficie de las células tumorales. Como los péptidos víricos son antígenos extraños, los tumores inducidos por virus ADN se encuentran entre los tumores más inmunógenos que se conocen.

La capacidad de la inmunidad adaptativa de evitar el crecimiento de los tumores inducidos por virus ADN se ha establecido a partir de muchas observaciones. Por ejemplo, los linfomas asociados al VEB y los cánceres de cuello uterino asociados al VPH aparecen con más frecuencia en sujetos inmunodeprimidos, como los receptores de aloinjertos que reciben tratamiento inmunodepresor y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que en los sujetos sanos, y el sarcoma de Kaposi es el más frecuente en los pacientes con sida. Los experimentos con trasplantes de tumores del tipo del que se ilustra en la figura 18-2 han mostrado que se puede inmunizar específicamente a los animales frente a tumores inducidos por virus ADN, y que rechazarán los trasplantes de estos tumores. Al contrario que los antígenos de tumores inducidos por el MCA, que son los productos de genes celulares mutados de manera aleatoria, los antígenos tumorales codificados por virus no son exclusivos de cada tipo tumoral, sino que los comparten todos los tumores inducidos por el mismo tipo de virus.

El conocimiento de que las respuestas inmunitarias contra los virus protegen a los sujetos de los cánceres inducidos por virus ha llevado a la obtención de vacunas contra virus oncógenos. Por ejemplo, una vacuna contra el VPH, que ahora se usa en mujeres y hombres, ha reducido la incidencia de lesiones precancerosas del cuello uterino en las mujeres vacunadas. La vacuna está compuesta de proteínas recombinantes de la cápside del VPH procedentes de las cepas oncógenas más frecuentes del VPH, que forman partículas similares a virus libres del genoma vírico. La vacunación contra el virus de la hepatitis B también está reduciendo la incidencia de cáncer hepático. En este caso, el virus no es oncógeno, pero promueve el desarrollo del cáncer de hígado, probablemente mediante la inducción de una inflamación crónica, que es un factor de riesgo del desarrollo del cáncer (expuesto más adelante en este capítulo).

Los virus ARN tumorales (retrovirus) son causas importantes de tumores en los animales. Los productos de los oncogenes retrovíricos tienen teóricamente las mismas propiedades antigénicas potenciales que los oncogenes celulares mutados, y en los estudios experimentales pueden observarse respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a los productos de los genes retrovíricos. El único retrovirus humano bien definido que se sabe causante de tumores es el virus linfotrófico de los linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), la causa de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (LTA), un tumor maligno de los linfocitos T CD4$^+$. Aunque en los sujetos infectados por el virus se han demostrado respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos codificados por el HTLV-1, no está claro si tienen alguna función en la inmunidad protectora frente a la aparición de los tumores. Además, los pacientes con LTA tienen, con frecuencia, una inmunodepresión profunda, probablemente porque el virus infecta a los linfocitos T CD4$^+$ e induce alteraciones funcionales en ellos.

## Antígenos oncofetales

***Los antígenos oncofetales son proteínas que se expresan en cantidades altas en las células cancerosas y en los fetos normales en desarrollo, pero no en los tejidos del adulto.*** Se piensa que los genes que codifican estas proteínas se silencian durante el desarrollo, y que la represión desaparece con la transformación maligna. Los antígenos oncofetales se identifican con anticuerpos generados en otras especies, y su mayor importancia es que proporcionan marcadores que facilitan el diagnóstico tumoral. Sin embargo, su expresión en los adultos no está limitada a los tumores, pero está aumentada en los tejidos y en la circulación en diversas enfermedades inflamatorias y los antígenos se encuentran en cantidades pequeñas incluso en los tejidos normales. No hay datos de que los antígenos oncofetales sean inductores o dianas importantes de la inmunidad antitumoral. Los dos antígenos oncofetales mejor caracterizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α-fetoproteína (AFP).

El CEA (CD66) es una proteína integral de membrana muy glucosilada que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) y funciona como una molécula de adhesión intercelular. La expresión elevada del CEA está restringida normalmente a las células del tubo digestivo, el páncreas y el hígado durante los dos primeros trimestres de la gestación, y se ve una expresión baja en la mucosa colónica adulta normal y en la mama en fase de lactación. La expresión del CEA aumenta en muchos carcinomas del colon, el páncreas, el

estómago y la mama, y en estos pacientes está aumentada su concentración sérica. Esta concentración sérica se utiliza para vigilar la presencia o la recurrencia de los tumores después del tratamiento, pero no es un marcador diagnóstico porque el CEA sérico también puede estar elevado en el contexto de enfermedades no neoplásicas, como las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y del hígado.

La AFP es una glucoproteína circulante que normalmente se sintetiza y secreta durante la vida fetal en el saco vitelino y en el hígado. La concentración sérica fetal puede ser de hasta 2 a 3 mg/ml, pero durante la vida adulta la proteína es sustituida por la albúmina, y en el suero hay solo concentraciones bajas. La concentración sérica de AFP puede estar elevada significativamente en los pacientes con carcinoma hepatocelular, tumores de células germinales y, ocasionalmente, cánceres gástricos y pancreáticos. La elevación de la concentración sérica de AFP es un indicador de tumores hepáticos o de células germinales avanzados o de su recurrencia después del tratamiento. Además, la detección de AFP en cortes tisulares mediante técnicas inmunohistoquímicas puede ayudar a identificar las células tumorales en el estudio anatomopatológico. Como en el caso de CEA, la AFP sérica no es un marcador tumoral útil porque se encuentran concentraciones elevadas en enfermedades no neoplásicas, como la cirrosis hepática.

### Antígenos glucolipídicos y glucoproteínicos alterados

***La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresan cantidades mayores de lo normal o formas anómalas de glucoproteínas y glucolípidos de superficie, que pueden ser marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.*** Estas moléculas alteradas son los gangliósidos, los antígenos de los grupos sanguíneos y las mucinas. Algunos aspectos del fenotipo maligno de los tumores, como la invasión hística y el comportamiento metastásico, pueden reflejar la alteración de las propiedades de la superficie celular debido a la síntesis anómala de glucolípidos y glucoproteínas. En los animales se han generado muchos anticuerpos que reconocen los grupos glucídicos o los núcleos peptídicos de estas moléculas. Aunque la mayoría de los epítopos que reconocen estos anticuerpos no se expresa de forma específica en los tumores, están presentes en mayores concentraciones en las células cancerosas que en las células normales. Esta clase de antígenos asociados a los tumores es una diana para el tratamiento antineoplásico con anticuerpos específicos.

Los gangliósidos, incluidos $GM_2$, $GD_2$ y $GD_3$, son glucolípidos expresados en cantidades altas en los neuroblastomas, los melanomas y muchos sarcomas. Debido a la expresión selectiva en los tumores de estas moléculas, constituyen dianas atractivas para tratamientos antitumorales específicos, como el tratamiento con anticuerpos. Se están realizando ensayos clínicos con anticuerpos contra los gangliósidos y con la inmunización con vacunas de gangliósidos en pacientes con melanoma. Las mucinas son glucoproteínas de masa molecular alta que contienen numerosas cadenas laterales glucídicas con enlaces O sobre un núcleo polipeptídico. Los tumores muestran con frecuencia una alteración en la regulación de la expresión de las enzimas que sintetizan estas cadenas laterales glucídicas, lo que da lugar a la aparición de epítopos específicos del tumor en las cadenas laterales glucídicas o en el núcleo polipeptídico expuesto de forma anómala. Varias mucinas han sido el objetivo de estudios diagnósticos y terapéuticos, como el CA-125 y el CA-19-9, que se expresan en los carcinomas ováricos, y el MUC-1, que se expresa en los carcinomas de mama y colon. Al contrario que muchas mucinas, el MUC-1 es una proteína integral de membrana que se expresa normalmente solo en la superficie apical del epitelio ductal de la mama, una localización que está relativamente resguardada del sistema inmunitario. Sin embargo, en los carcinomas ductales de la mama, la molécula se expresa de forma no polarizada y contiene nuevos epítopos glucídicos y péptidos específicos del tumor que pueden detectarse con anticuerpos monoclonales murinos. Los epítopos peptídicos inducen respuestas de anticuerpos y de linfocitos T en los pacientes con cáncer, y se está intentando conseguir vacunas que contengan formas inmunógenas de epítopos del MUC-1.

### Antígenos de diferenciación específicos de tejidos

***Los tumores pueden expresar moléculas que normalmente solo se expresan en las células de origen de los tumores y no en las células de otros tejidos.*** Estos antígenos se denominan antígenos de diferenciación, porque son específicos de linajes particulares o de determinadas fases de la diferenciación de varios tipos celulares. Su importancia radica en que son posibles dianas para la inmunoterapia y para la identificación del tejido de origen de los tumores. Por ejemplo, ya se han mencionado varios antígenos del melanoma que son dianas de los CTL en los pacientes con antígenos de diferenciación de los melanocitos, como la tirosinasa. Se pueden diagnosticar los linfomas como tumores derivados de los linfocitos B por la detección de marcadores de superficie característicos de esta estirpe celular, como el CD10 (denominado antes antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda, o CALLA) y el CD20. Los anticuerpos frente a estas moléculas también se utilizan para la inmunoterapia antitumoral; la inmunoterapia más satisfactoria para los linfomas de linfocitos B no hodgkinianos es un anticuerpo anti-CD20 (rituximab). Estos antígenos de diferenciación son moléculas propias normales y, por tanto, habitualmente no inducen respuestas inmunitarias intensas en pacientes portadores de tumores.

## RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A LOS TUMORES

***Se ha visto que las respuestas inmunitarias adaptativas, sobre todo las mediadas por los linfocitos T, controlan el desarrollo y la progresión de los tumores malignos.*** Pueden detectarse respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en pacientes y animales experimentales, y varios mecanismos inmunitarios pueden matar a las células tumorales en el laboratorio. El reto para los inmunólogos tumorales es determinar cuáles de estos mecanismos pueden contribuir significativamente a la protección contra los tumores y a potenciar estos mecanismos efectores de forma que sean específicos del tumor. En este apartado se revisarán los datos sobre la destrucción de los tumores mediante diversos mecanismos efectores inmunitarios, y se analizará cuáles tienen mayor probabilidad de ser importantes en relación con los tumores humanos.

### Linfocitos T

***El principal mecanismo de la protección inmunitaria contra los tumores es la muerte de las células tumorales por los CTL $CD8^+$.*** La capacidad de los CTL de proporcionar una inmunidad antitumoral eficaz en vivo se ve con toda claridad en experimentos realizados en animales utilizando tumores inducidos por sustancias cancerígenas y tumores inducidos por virus ADN. Como se expuso antes, los CTL pueden rea-

lizar una función de vigilancia al reconocer y matar células potencialmente malignas que expresen péptidos derivados de antígenos tumorales y los presenten asociados a moléculas de la clase I del MHC. Pueden aislarse CTL específicos frente a tumores de animales y seres humanos con tumores establecidos, y hay pruebas de que el pronóstico de algunos tumores humanos, incluidos tumores frecuentes como los carcinomas de colon, es mejor cuando hay CTL en el tumor. Además, las células mononucleares derivadas del infiltrado inflamatorio de tumores sólidos humanos, llamados linfocitos infiltrantes del tumor (TIL, del inglés *tumor-infiltrating lymphocytes*), contienen CTL con la capacidad de matar al tumor del cual derivan. La incapacidad de detectar CTL específicos frente a tumores en algunos pacientes puede deberse a mecanismos reguladores explotados por el tumor, lo que puede ser importante. Uno de los resultados más impresionantes de ensayos clínicos recientes es que el bloqueo de estas vías inhibidoras, y con ello de la eliminación de los frenos de las respuestas inmunitarias, conduce al desarrollo de fuertes respuestas del linfocito T frente al tumor. Volveremos a esta idea más adelante en este capítulo.

***Las respuestas de los linfocitos T $CD8^+$ específicos frente a antígenos tumorales pueden exigir la presentación cruzada de los antígenos tumorales por las células dendríticas.*** La mayoría de las células tumorales no deriva de APC y, por tanto, no expresan los coestimuladores necesarios para iniciar las respuestas de los linfocitos T ni las moléculas de la clase II del MHC necesarias para estimular a los linfocitos T cooperadores que favorecen la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$. Una probable explicación de cómo se inician las respuestas de linfocitos T frente a los tumores es que las células tumorales o sus antígenos son ingeridos por las APC del anfitrión, particularmente las células dendríticas, y los antígenos tumorales se procesan dentro de las APC. Los péptidos derivados de estos antígenos se presentan unidos a moléculas de la clase I del MHC para su reconocimiento por los linfocitos T $CD8^+$. Las APC expresan coestimuladores que pueden proporcionar las señales necesarias para la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$ en los CTL antitumorales. Este proceso de presentación cruzada, o cebado cruzado, ya se ha descrito en capítulos anteriores (v. fig. 6-20 fig. 6-20). Una vez que se han generado CTL efectores, son capaces de reconocer y destruir las células tumorales sin necesidad de coestimulación. Una aplicación práctica del concepto de la presentación cruzada es cultivar células dendríticas de un paciente con cáncer, incubar las APC con las células o antígenos procedentes del tumor del paciente y utilizar estas APC estimuladas con antígenos como vacunas para estimular las respuestas antitumorales de los linfocitos T.

La importancia de los linfocitos T cooperadores CD4 en la inmunidad antitumoral está menos clara. Los linfocitos $CD4^+$ pueden participar en las respuestas inmunitarias antitumorales proporcionando citocinas para la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$ vírgenes en CTL efectores y memoria (v. capítulo 11). Además, los linfocitos T cooperadores específicos frente a los antígenos tumorales pueden secretar citocinas, como el TNF y el IFN-γ, que pueden aumentar la expresión de la clase I del MHC por las células tumorales y la sensibilidad a la lisis por los CTL. El IFN-γ también puede activar a los macrófagos para que destruyan células tumorales. La importancia del IFN-γ en la inmunidad antitumoral la demuestra el hallazgo de un aumento de la incidencia de tumores en ratones con una inactivación génica que carecen de esta citocina, del receptor para el IFN-γ o de componentes de la cadena de transducción de señales del receptor para el IFN-γ.

### Anticuerpos

Los anfitriones portadores de tumores pueden sintetizar anticuerpos contra diversos antígenos tumorales. Por ejemplo, los pacientes con linfomas asociados al VEB tienen anticuerpos séricos contra antígenos codificados por el VEB que se expresan en la superficie de las células del linfoma. Los anticuerpos pueden destruir células tumorales mediante la activación del complemento o mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que la lisis celular está mediada por los macrófagos portadores del receptor para el Fc o los linfocitos NK. Sin embargo, la capacidad de los anticuerpos de eliminar células tumorales se ha demostrado principalmente en el laboratorio, y pocos datos respaldan que existan respuestas inmunitarias humorales eficaces frente a los tumores. Algunos anticuerpos antitumorales terapéuticos eficaces que se administran de forma pasiva a los pacientes actúan, probablemente, mediante una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, como se expondrá más adelante.

### Linfocitos citolíticos naturales

***Los linfocitos citolíticos naturales (NK) matan a muchos tipos de células tumorales, especialmente a las células que expresan menos clase I del MHC y expresan ligandos para los receptores activadores del linfocito NK.*** En el laboratorio, los linfocitos NK pueden matar a las células infectadas por virus y a ciertas líneas de células tumorales, especialmente de tumores hematopoyéticos. Los linfocitos NK también responden a la falta de moléculas de la clase I del MHC porque el reconocimiento de las moléculas de la clase I del MHC genera señales inhibidoras a los linfocitos NK (v. fig. 4-8 fig. 4-8). Como veremos más adelante, algunos tumores pierden la expresión de moléculas de la clase I del MHC, quizás debido a su selección frente a las células que expresan la clase I del MHC por los CTL. Esta pérdida de las moléculas de la clase I del MHC convierte a los tumores en dianas particularmente adecuadas para los linfocitos NK. Algunos tumores también expresan MIC-A, MIC-B y ULB, que son los ligandos del receptor activador NKG2D situado en los linfocitos NK. Además, los linfocitos NK pueden dirigirse contra células tumorales cubiertas de anticuerpos IgG mediante los receptores para el Fc (FcγRIII o CD16). La capacidad tumoricida de los linfocitos NK aumenta con las citocinas, incluidos el interferón γ (IFN-γ), la IL-15 y la IL-12; los efectos antitumorales de estas citocinas son en parte atribuibles a la estimulación de la actividad del linfocito NK. Los linfocitos NK activados por la IL-2, llamados linfocitos citolíticos activados por citocinas (LAK, del inglés *lymphokine-activated killer*), derivan del cultivo con dosis altas de IL-2 de células sanguíneas periféricas o linfocitos infiltrantes del tumor procedentes de pacientes tumorales. Estas células son células citolíticas de los tumores más potentes que los linfocitos NK inactivados. El uso de linfocitos LAK en la inmunoterapia adoptiva para los tumores se expondrá más adelante.

La importancia de los linfocitos NK en la inmunidad tumoral en vivo no está clara. En algunos estudios, los ratones con deficiencias en linfocitos T no tienen una incidencia elevada de tumores espontáneos, y esto se atribuye a la presencia de un número normal de linfocitos NK que realizan una función de vigilancia inmunitaria. Se han descrito algunos pacientes con deficiencias de linfocitos NK y una mayor incidencia de linfomas asociados al VEB.

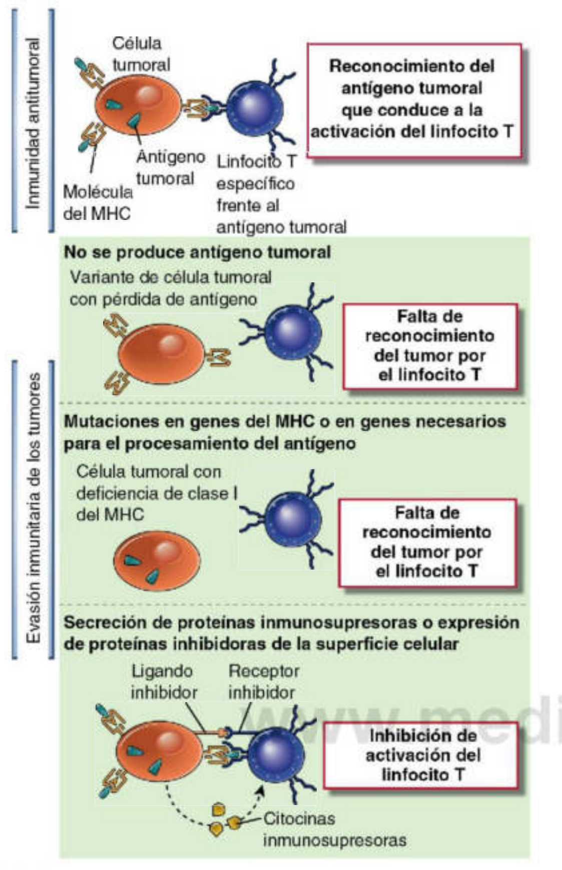



**FIGURA 18-3 Mecanismos por los cuales los tumores se escapan de las defensas inmunitarias.** La inmunidad antitumoral se desarrolla cuando los linfocitos T reconocen antígenos tumorales y se activan. Las células tumorales pueden evadirse de las respuestas inmunitarias perdiendo la expresión de antígenos o moléculas del MHC o produciendo ligandos para los receptores inhibidores de los linfocitos T y citocinas inmunosupresoras.

## Macrófagos

***Los macrófagos son capaces de inhibir y promover el crecimiento y propagación de los cánceres, dependiendo de su estado de activación.*** Los macrófagos M1 activados de la forma clásica, expuestos en el capítulo 10, pueden matar a muchas células tumorales. No se conoce cómo los tumores activan a los macrófagos. Los posibles mecanismos son el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a la lesión en las células tumorales que mueren por los TLR del macrófago y otros receptores de la inmunidad innata y la activación de los macrófagos por el IFN-γ producido por los linfocitos T específicos frente al tumor. Los macrófagos M1 pueden matar a las células tumorales por los mecanismos que también usan para matar a los microorganismos infecciosos. Entre ellos destaca la producción de óxido nítrico (NO), que se ha visto que mata a los tumores en el laboratorio y en modelos murinos en vivo.

Hay pruebas de que algunos macrófagos presentes en los tumores contribuyen a la progresión del tumor y tienen un fenotipo M2. Estas células secretan el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) y otros factores solubles que promueven la angiogenia tumoral. El papel de estas células y de otros componentes de la respuesta del anfitrión en la potenciación del crecimiento tumoral se expondrá al final de este capítulo.

# EVASIÓN DE RESPUESTAS INMUNITARIAS POR PARTE DE LOS TUMORES

Muchos cánceres elaboran mecanismos que les permiten evadir las respuestas inmunitarias antitumorales. Estos mecanismos pueden dividirse ampliamente en aquellos que son intrínsecos a las células tumorales y aquellos que están mediados por otras células (fig. 18-3). Un objetivo primordial de la inmunología tumoral es comprender los mecanismos de evasión inmunitaria de los tumores, con la esperanza de que las intervenciones para evitar la evasión inmunitaria aumenten la inmunogenicidad de los tumores y maximicen las respuestas del anfitrión.

## Escape del reconocimiento inmunitario mediante la pérdida de la expresión de antígenos

***Las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad, proceso que se ha denominado inmunoedición tumoral.*** Por ejemplo, cuando se inducen tumores mediante el tratamiento con sustancias cancerígenas en ratones inmunodeficientes o inmunocompetentes, y se trasplantan los tumores a otros ratones inmunocompetentes, el sistema inmunitario del animal receptor rechaza los tumores procedentes de los ratones inmunodeficientes con más frecuencia que los tumores procedentes de los ratones inmunocompetentes (fig. 18-4). Este resultado indica que los tumores que aparecen en el contexto de un sistema inmunitario normal se hacen menos inmunógenos con el paso del tiempo, lo que es compatible con la selección de variantes celulares menos inmunógenas. Dado el elevado índice mitótico de las células tumorales y su inestabilidad génica, son frecuentes las mutaciones o eliminaciones de los genes que codifican los antígenos tumorales. Si estos antígenos no son necesarios para el crecimiento de los tumores ni para el mantenimiento del fenotipo transformado, las células tumorales que no expresan los antígenos tienen más posibilidades de crecer frente al sistema inmunitario del anfitrión. De este modo, se considera que la inmunoedición del tumor subyace a la aparición de tumores que escapan a la vigilancia inmunitaria.

Aparte de los antígenos específicos del tumor, se puede inhibir la expresión de la clase I del MHC en las células tumorales, de modo que los CTL no puedan reconocerlas. Diversos tumores muestran una disminución de la síntesis de las moléculas de la clase I del MHC, de la microglobulina $\beta_2$ o de componentes de la maquinaria del procesamiento del antígeno, como del transportador asociado al procesamiento del antígeno y algunas subunidades del proteasoma. Es probable que estos mecanismos sean adaptaciones de los tumores en respuesta a las presiones selectivas de la inmunidad del anfitrión, y pueden permitir que las células tumorales escapen de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T. Sin embargo, no hay una correlación clara entre el grado de expresión del MHC en un abanico amplio de células tumorales humanas y experimentales y el crecimiento en vivo de estas células.

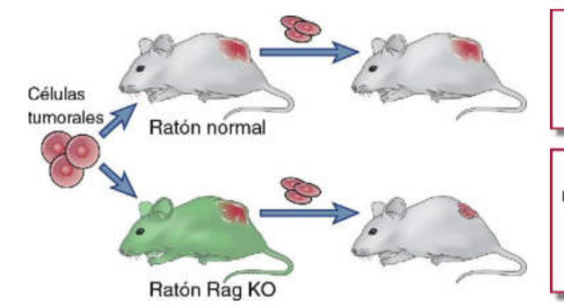



**FIGURA 18-4 Inmunoedición tumoral.** Este experimento muestra que las células tumorales que crecen bajo la presión de la selección de un sistema inmunitario normal sufrirán un proceso de edición para dar lugar a células tumorales que pueden evadir la inmunidad. Las células sobrevivirán tras su transferencia a un anfitrión secundario. Por el contrario, los tumores extirpados de un ratón Rag KO, sin un sistema inmunitario adaptativo, no experimentarán las mismas presiones de selección, permanecerán inmunógenas y serán rechazados tras su transferencia a un ratón normal.

## Inhibición activa de las respuestas inmunitarias

***Los tumores pueden poner en marcha mecanismos inhibidores que suprimen las respuestas inmunitarias.*** Hay buenas pruebas experimentales de que las respuestas de linfocitos T frente a algunos tumores se inhiben por la intervención del CTLA-4 o del PD-1, dos de las vías inhibidoras mejor definidas en los linfocitos T (v. capítulo 15). Una posible razón de esta participación del CTLA-4 es que las APC presentan los antígenos tumorales sin una inmunidad innata fuerte y por ello con cantidades bajas de coestimuladores B7. Estas bajas cantidades pueden ser suficientes para unirse al receptor de afinidad alta CTLA-4. El PD-L1, una proteína de la familia del B7 que es un ligando para el receptor inhibidor del linfocito T PD-1 (v. capítulo 14), se expresa en muchos tumores humanos, y estudios realizados en animales indican que las respuestas de linfocitos T antitumorales se ven alteradas por la expresión de PD-L1. El PD-L1 situado en la APC también puede inhibir la activación del linfocito T específica frente al tumor. Como expondremos más adelante, el bloqueo de las vías del CTLA-4 y del PD-L1/PD-1 se está utilizando actualmente en la práctica clínica para aumentar la inmunidad tumoral.

***Los productos secretados de las células tumorales pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales.*** Un ejemplo de un producto tumoral inmunosupresor es el TGF-β, que secretan en grandes cantidades muchos tumores e inhibe la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos y los macrófagos (v. capítulo 15).

***Linfocitos T reguladores pueden suprimir las respuestas de linfocitos T a los tumores.*** Las pruebas derivadas de sistemas de modelos murinos y pacientes con cáncer indican que el número de linfocitos T reguladores aumenta en los sujetos portadores de tumores, y estas células pueden encontrarse en los infiltrados celulares de ciertos tumores. La eliminación de linfocitos T reguladores en los ratones portadores de tumores potencia la inmunidad antitumoral y reduce el crecimiento tumoral.

***Los macrófagos asociados a los tumores pueden promover el crecimiento y carácter invasor del tumor al alterar el microambiente tisular y suprimir las respuestas del linfocito T.*** Estos macrófagos tienen un fenotipo M2, como se expuso antes brevemente, y secretan mediadores, como la IL-10 y la prostaglandina $E_2$, que reducen la activación y las funciones efectoras del linfocito T. Por el contrario, los macrófagos asociados a tumores también secretan factores que promueven la angiogenia, como el TGF-β y el VEGF, que pueden potenciar el crecimiento tumoral.

***Las células supresoras mielocíticas (MDSC, del inglés*** **myeloid-derived suppressor cells*) son precursores mielocíticos inmaduros que se reclutan de la médula ósea y se acumulan en los tejidos linfáticos, la sangre o los tumores de los animales portadores de tumores y de los pacientes con cáncer, y que suprimen las respuestas antitumorales innatas y de los linfocitos T.*** Las MDSC son un grupo heterogéneo de tipos celulares, como los precursores de células dendríticas, monocitos y neutrófilos. Comparten algunos marcadores de superficie comunes, como Ly6C o Ly6G y CD11b en los ratones, y CD33, CD11b y CD15 en los seres humanos. El reclutamiento de MDSC de la médula ósea para los ganglios linfáticos y otros tejidos lo inducen varios mediadores proinflamatorios producidos por los tumores. Estos mediadores, que comprenden la prostaglandina $E_2$, la IL-6, el VEGF y el fragmento del complemento C5a, son inespecíficos de los tumores y, de hecho, las MDSC se acumulan en los lugares de inflamación crónica no relacionados con tumores. Las MDSC suprimen las respuestas inmunitarias innatas al secretar IL-10, que inhibe varias funciones inflamatorias de los macrófagos activados y las células dendríticas. Las MDSC también suprimen las respuestas de los linfocitos T por varios mecanismos. Generan radicales libres que inhiben la activación de los linfocitos T, como el peroxinitrito, y producen indolamina 2,3-dioxigenasa, que cataboliza el triptófano necesario para la proliferación del linfocito T. Las MDSC reducen indirectamente las respuestas de linfocitos T antitumorales al inducir el desarrollo de linfocitos T reguladores y cambiar la diferenciación del linfocito T cooperador hacia los linfocitos $T_H2$.

**TABLA 18-2 Vacunas antitumorales**

| Tipo de antígeno | Ejemplos | Características |
|---|---|---|
| Productos de genes mutados | FNDC38 (para LLC), NeoVax | Epítopos generados por mutaciones tumorales somáticas; no está presente en las células normales |
| Proteínas celulares expresadas en exceso pero no mutadas | Gp100, tirosinasa (melanoma) | Proteínas nativas; expresado en exceso y de forma preferente en tumores |
| Antígenos de cáncer/testículo | NY-ESO1 | Expresión aberrante en células tumorales; no está presente en tejido diferenciado normal |
| Células tumorales inactivadas completas/ lisados de células tumorales | GVAX, Canavaxin | Mezclas complejas de antígenos generadas a partir de células tumorales completas autógenas o líneas celulares cancerosas humanas |
| Antígenos asociados a HSP | HSPPC-96 | Proteínas mal plegadas unidas a HSP destinadas a la degradación en el proteasoma |
| Tumor *in situ* | OncoVAX | Infección de células tumorales *in situ* por un virus oncolítico que puede iniciar una reacción inmunitaria que se propaga de forma sistémica |

*HSP*, proteína del choque térmico; *LLC*, leucemia linfocítica crónica.
Esta tabla se compiló con la ayuda de la Dra. Catherine Wu, Dana-Farber Cancer Institute y Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.



## INMUNOTERAPIA PARA LOS TUMORES

La posibilidad de tratar a los pacientes con cáncer mediante métodos inmunológicos resultó muy prometedora a los oncólogos e inmunólogos durante muchos años. El principal motivo del interés en un método inmunológico es que la mayoría de los tratamientos antineoplásicos actuales se basan en fármacos que matan a las células en división o que bloquean la división celular, y estos tratamientos tienen efectos nocivos sobre las células normales en proliferación. En consecuencia, el tratamiento de los cánceres produce una morbilidad y mortalidad significativas. Las respuestas inmunitarias frente a los tumores pueden ser específicas de los antígenos tumorales y no lesionar a la mayoría de las células normales. Por tanto, la inmunoterapia podría ser el tratamiento antitumoral más específico que se pueda diseñar. Los avances de nuestros conocimientos del sistema inmunitario y de la definición de los antígenos de las células tumorales han estimulado el desarrollo de muchas estrategias nuevas. La inmunoterapia antitumoral tiene como objetivo potenciar la respuesta inmunitaria débil del anfitrión frente a los tumores (inmunidad activa) o administrar anticuerpos o linfocitos T específicos frente al tumor, una forma de inmunoterapia pasiva. En este apartado se van a describir algunas de las modalidades de inmunoterapia antitumoral utilizadas en el pasado o que se están investigando actualmente.

### Estimulación de las respuestas inmunitarias activas del anfitrión frente a los tumores

Los primeros intentos de estimular la inmunidad antitumoral se basaban en la estimulación inmunitaria inespecífica. Más reciente se han administrado a los pacientes vacunas formadas por células tumorales muertas, antígenos tumorales o células dendríticas incubadas con antígenos tumorales, y se están investigando estrategias para fomentar las respuestas inmunitarias contra el tumor.

#### *Vacunación con antígenos tumorales*

***La inmunización de sujetos portadores de tumores con antígenos tumorales puede aumentar las respuestas inmunitarias contra el tumor.*** La identificación de péptidos reconocidos por CTL específicos frente a tumores y la clonación de genes que codifican antígenos específicos de tumores reconocidos por CTL han proporcionado muchos antígenos candidatos para las vacunas tumorales (tabla 18-2). Para los antígenos únicos de tumores individuales, como los antígenos producidos por mutaciones puntuales aleatorias en genes celulares, se está desarrollando ahora una vacunación personalizada. Un método que ha mostrado cierto éxito es el uso de péptidos largos inmunógenos que contienen cambios en aminoácidos aislados correspondientes a las mutaciones del tumor, junto con adyuvantes seleccionados.

***Las estrategias de vacunación antitumoral emplean diversos adyuvantes y métodos de administración.***

- Se utilizan moléculas proinflamatorias para potenciar el número de células dendríticas activadas en el lugar de vacunación. Estos adyuvantes son ligandos de TLR, como el ARNbc, CpG ADN y BCG, y citocinas, como el GM-CSF y la IL-12.
- Los antígenos se administran en forma de vacunas de células dendríticas. En este método, las células dendríticas de los pacientes se purifican, se incuban con antígenos tumorales y se inyectan de nuevo a los pacientes. Ahora se ha aprobado una vacuna celular para tratar el cáncer de próstata avanzado. Esta vacuna está compuesta de un preparado de leucocitos de la sangre periférica del paciente que está enriquecido en células dendríticas, que se exponen a una proteína de fusión recombinante que consta de un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y del antígeno asociado a tumores llamado fosfatasa ácida prostática. El GM-CSF promueve la maduración de células dendríticas, que presentan el antígeno tumoral y estimulan las respuestas antitumorales del linfocito T.
- Otro método utiliza vacunas de ADN y vectores víricos que codifican antígenos tumorales; algunos de ellos se encuentran en ensayos clínicos activos o planificados. Las vacunas celulares y de ADN pueden ser las mejores formas de inducir respuestas de CTL porque los antígenos codificados se sintetizan en el citosol de las células, como las células dendríticas, que captan estos antígenos, plásmidos y vectores, y los péptidos entran en la vía de presentación del antígeno de la clase I del MHC.

En general, los resultados de los ensayos con muchos tipos diferentes de vacunas antitumorales han sido variables, y esto refleja probablemente el hecho de que una de las características del cáncer es la evasión de la inmunidad del anfitrión. Los tumores a menudo lo consiguen inhibiendo las respuestas inmunitarias. La mayoría de las vacunas antitumorales son vacunas terapéuticas; deben administrarse después de que el anfitrión se haya encontrado con el tumor (al contrario que las vacunas preventivas para las infecciones) y, para que sean eficaces, deben superar la regulación inmunitaria que los cánceres establecen.

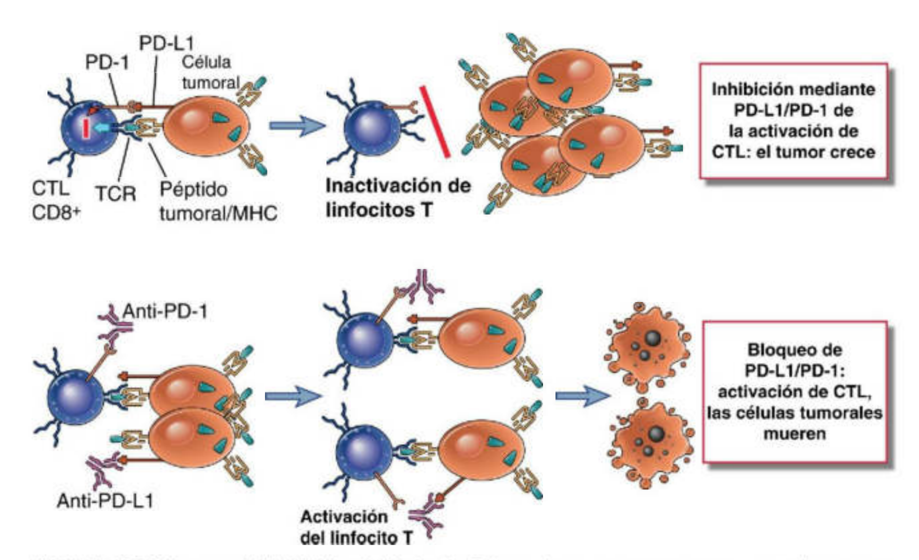



**FIGURA 18-5 Bloqueo del inhibidor del linfocito T.** Los pacientes con tumores montan a menudo respuestas ineficaces del linfocito T frente a sus tumores debido al aumento de receptores inhibidores, como el PD-1, en sus linfocitos T específicos frente al tumor y la expresión del ligando del PD-L1 en las células tumorales. Los ensayos clínicos que usan anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 bloqueantes se han mostrado eficaces en el tratamiento de varios tipos de tumores avanzados. Se ha aprobado una estrategia similar usando anti-CTLA-4 para tratar melanomas que puede actuar bloqueando el CTLA-4 de los linfocitos T efectores o los Treg.

Se puede reducir el desarrollo de los tumores inducidos por virus con la vacunación preventiva con antígenos víricos o con virus vivos atenuados. Como se mencionó antes, las vacunas del VPH han resultado eficaces para reducir la incidencia de las lesiones premalignas inducidas por el VPH en el cuello uterino. Este método ha sido sumamente eficaz para reducir la incidencia de tumores hematológicos malignos inducidos por el virus de la leucemia felina en los gatos y prevenir el linfoma inducido por virus del herpes denominado enfermedad de Marek en los pollos.

### Bloqueo de las vías inhibidoras para promover la inmunidad antitumoral

***El bloqueo de las moléculas inhibidoras del linfocito T ha surgido como uno de los métodos más prometedores para potenciar de un modo eficaz las respuestas inmunitarias de los pacientes frente a sus tumores.*** Este método se basa en la idea de que las células tumorales exploran varias vías normales de la regulación o tolerancia inmunitarias para evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión, como se ha expuesto anteriormente. Debido a que estos inhibidores establecen puntos de control en las respuestas inmunitarias, el método de estimular las respuestas inmunitarias eliminando la inhibición se denomina a menudo **bloqueo del punto de control.** Un anticuerpo específico frente a CTLA-4, el receptor inhibidor de los linfocitos T para el B7 (v. capítulo 15), es un tratamiento aprobado para el melanoma avanzado, y reduce eficazmente la velocidad de progresión del tumor en muchos pacientes. Este anticuerpo puede trabajar no solo bloqueando la acción del CTLA-4, sino quizás también eliminando los linfocitos T reguladores, que expresan cantidades altas de CTLA-4. Como se expuso antes, las respuestas del linfocito T contra los tumores también pueden inhibirse a través de la vía del PD-L1/PD-1 (fig. 18-5). El bloqueo del PD-1 con anticuerpos o con su ligando potencia eficazmente la actividad lítica del linfocito T sobre los tumores en los ratones, y varios ensayos clínicos humanos han demostrado que el bloqueo del PD-1 o del PD-L1 puede limitar la progresión del tumor y reducir la carga tumoral en los pacientes con cánceres avanzados. Los ensayos con el bloqueo combinado del PD-1 y del CTLA-4 parecen muy eficaces. Las complicaciones frecuentes de estos tratamientos han sido las reacciones autoinmunes e inflamatorias, lo que es predecible en vista de las funciones conocidas del CTLA-4 y del PD-1 en el mantenimiento de la autotolerancia y la regulación de las respuestas del linfocito T, pero estas reacciones pueden controlarse con medicamentos antiinflamatorios como los corticoesteroides. Los fármacos que bloquean la supresión inmunitaria y así potencian las respuestas inmunitarias antitumorales pueden ser más eficaces combinadas con las vacunas antitumorales u otros fármacos que aborden las vías moleculares intrínsecas que contribuyen al crecimiento tumoral.

### Aumento de la inmunidad del anfitrión frente a tumores con citocinas

***La inmunidad celular frente a los tumores puede, en teoría, potenciarse tratando a los sujetos que padecen tumores con citocinas que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y de los linfocitos NK.*** Una posible forma de activar las respuestas del anfitrión frente a los tumores es proporcionar de forma artificial citocinas que puedan aumentar la activación de las células dendríticas y de los linfocitos T específicos frente al tumor, en particular los CTL CD8$^{+}$. Muchas citocinas ofrecen también la posibilidad de inducir respuestas inflamatorias inespecíficas, que pueden en sí mismas tener actividad antitumoral.

La mayor experiencia clínica se ha obtenido con dosis altas de IL-2 intravenosa, que induce respuestas de regresión

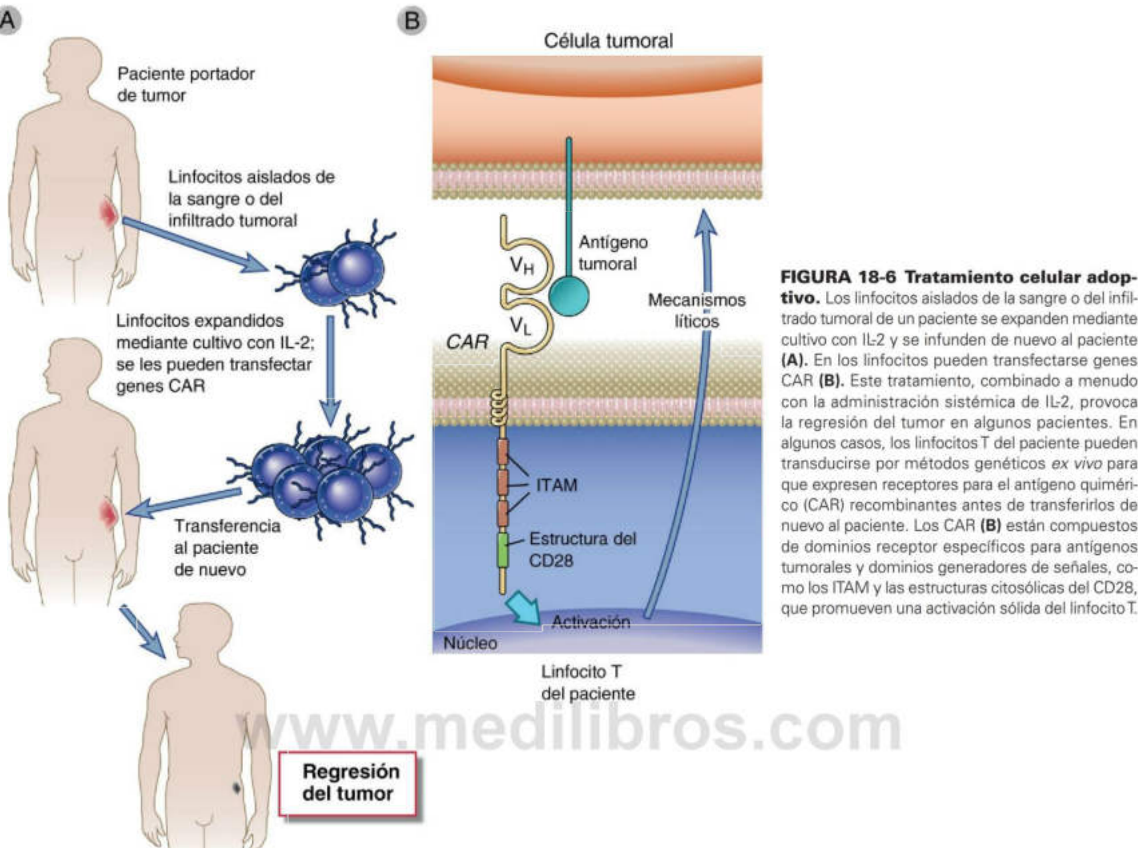



**FIGURA 18-6 Tratamiento celular adoptivo.** Los linfocitos aislados de la sangre o del infiltrado tumoral de un paciente se expanden mediante cultivo con IL-2 y se infunden de nuevo al paciente **(A).** En los linfocitos pueden transfectarse genes CAR **(B).** Este tratamiento, combinado a menudo con la administración sistémica de IL-2, provoca la regresión del tumor en algunos pacientes. En algunos casos, los linfocitos T del paciente pueden transducirse por métodos genéticos *ex vivo* para que expresen receptores para el antígeno quimérico (CAR) recombinantes antes de transferirlos de nuevo al paciente. Los CAR **(B)** están compuestos de dominios receptor específicos para antígenos tumorales y dominios generadores de señales, como los ITAM y las estructuras citosólicas del CD28, que promueven una activación sólida del linfocito T.



tumoral medibles en alrededor del 10% de los pacientes con melanoma y carcinoma renal avanzados, y en la actualidad está aprobada para el tratamiento de estos cánceres. No obstante, el uso de dosis altas de IL-2 es limitado, porque estimula la producción de cantidades tóxicas de citocinas proinflamatorias como el TNF y el IFN-γ, que actúan sobre las células endoteliales vasculares y otras células y llevan a un síndrome grave de fuga vascular.

El IFN-α está autorizado para el tratamiento del melanoma maligno, combinado con quimioterapia, y de los tumores carcinoides. También se usa para tratar ciertos linfomas y leucemias. Los mecanismos de los efectos antineoplásicos del IFN-α son probablemente la inhibición de la proliferación de la célula tumoral, el aumento de la actividad citotóxica de los linfocitos NK y el aumento de la expresión de la clase I del MHC en las células tumorales, lo que las vuelve más sensibles a la acción histolítica de los CTL.

Otras citocinas, como el TNF y el IFN-γ, son sustancias antitumorales eficaces en modelos animales, pero su uso en los pacientes se ve limitado por efectos adversos tóxicos graves. Los factores de crecimiento hematopoyéticos, como el GM-CSF y el G-CSF, se usan en los protocolos del tratamiento del cáncer para acortar los períodos de neutropenia y trombocitopenia después de la quimioterapia o el trasplante de médula ósea autógena.

#### *Estimulación inespecífica del sistema inmunitario*

***Se pueden estimular las respuestas inmunitarias frente a los tumores mediante la administración local de sustancias inflamatorias o mediante el tratamiento sistémico con fármacos que actúen como activadores policlonales de los linfocitos.*** Durante muchos años se ha intentado realizar una estimulación inmunitaria inespecífica de los pacientes con tumores mediante la inyección de sustancias inflamatorias, como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) muerto, en los focos de crecimiento tumoral. Las micobacterias del BCG activan los macrófagos y de esta forma favorecen la destrucción de las células tumorales mediada por los macrófagos. Además, las bacterias actúan como adyuvantes y pueden estimular respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos tumorales. En la actualidad se utiliza la BCG intravesical para tratar el cáncer de vejiga. Los tratamientos con citocinas, que ya se han analizado, son otro método para potenciar las respuestas inmunitarias de forma inespecífica.

### Inmunoterapia pasiva para los tumores con linfocitos T y anticuerpos

La inmunoterapia pasiva supone la transferencia a los pacientes de efectores inmunitarios, como linfocitos T y anticuerpos específicos frente al tumor. La inmunización pasiva frente

**TABLA 18-3 Anticuerpos monoclonales antitumorales en ensayos o autorizados para uso clínico**

| Especificidad del anticuerpo | Forma del anticuerpo usado | Uso clínico |
|---|---|---|
| HER2/Neu (receptor EGF, oncogén) | Monoclonal murino humanizado | Cáncer de mama (autorizado) |
| CD20 (marcador de linfocito B) | Monoclonal murino humanizado | Linfoma de linfocitos B (autorizado) |
| CD52 (marcador linfocítico) | Monoclonal murino humanizado | Linfoma de linfocitos B (autorizado) |
| Antígeno carcinoembrionario | Monoclonal murino humanizado | Cánceres digestivos (visualización) |
| CA-125 (marcador tumoral) | Monoclonal murino | Detección de cáncer de ovario |
| Gangliósido $GD_3$ (antígeno tumoral) | Monoclonal murino humanizado | Melanoma, neuroblastoma (ensayos) |

a los tumores es rápida, pero no produce una inmunidad prolongada. Algunos anticuerpos antitumorales están ahora aprobados para el tratamiento de ciertos cánceres. Se están estudiando diversas formas de inmunoterapia pasiva, con un éxito variable.

#### Tratamiento celular adoptivo

La inmunoterapia celular adoptiva es la transferencia a un sujeto portador de un tumor de células inmunitarias cultivadas que tienen reactividad antitumoral. Las células inmunitarias derivan del tumor sanguíneo o sólido del paciente con cáncer, y después se tratan de diversas formas para expandir su número y potenciar su actividad antitumoral antes de volver a infundirlos al paciente (fig. 18-6, *A*).

***El tratamiento adoptivo que usa linfocitos T que expresan receptores quiméricos para el antígeno (CAR, del inglés* chimeric antigen receptors*) se ha mostrado útil en algunas neoplasias malignas hematológicas, y este método está en ensayos para otros tumores.*** Los CAR son receptores construidos con técnicas genéticas con lugares de unión específicos para antígenos tumorales codificados por genes variables de Ig y colas citoplásmicas que contienen dominios generadores de señales de los receptores para el antígeno y de moléculas coestimuladoras (fig. 18-6, *B*). En los protocolos actuales, se aíslan linfocitos T de la sangre periférica del paciente, se estimulan con anticuerpos anti-CD3 y/o anti-CD28 y se someten a una transfección genética con vectores codificadores de CAR. Los linfocitos T que expresan CAR se expanden de nuevo en el laboratorio y se inyectan al paciente. Los linfocitos T transferidos presentan una gran proliferación en el paciente, en respuesta al reconocimiento de antígenos tumorales por los CAR. La muerte del tumor se consigue mediante mecanismos citotóxicos directos y mediados por citocinas. Los pacientes con neoplasias de linfocitos B, incluidas la leucemia linfocítica crónica y la leucemia linfoblástica aguda, se han tratado de forma eficaz con linfocitos T que expresan CAR específicos frente al CD19, un marcador panlinfocito B que también se expresan en las células tumorales. Se produce la muerte de linfocitos B normales espectadores, pero los pacientes pueden tolerarlo porque las células productoras de anticuerpo de vida larga no expresan CD19 y no mueren, y continúan proporcionando inmunidad mediada por anticuerpos. Un obstáculo importante para expandir el uso del tratamiento con linfocitos T-CAR para los tumores, como los carcinomas, es identificar los antígenos diana que son relativamente específicos del tumor.

Otro protocolo más antiguo de inmunoterapia celular adoptiva es generar linfocitos LAK extrayendo leucocitos de la sangre periférica de los pacientes con el tumor, cultivar las células con concentraciones elevadas de IL-2 e inyectar de nuevo los linfocitos LAK a los pacientes. Como ya se ha señalado, los linfocitos LAK proceden principalmente de los linfocitos NK. La inmunoterapia adoptiva con linfocitos LAK propios, junto con la administración en vivo de IL-2 o de fármacos quimioterápicos, ha dado resultados impresionantes en ratones, con la regresión de tumores sólidos. Los estudios del tratamiento con linfocitos LAK realizados en seres humanos han estado hasta la fecha limitados principalmente a casos de tumores metastásicos avanzados, y la eficacia de este método varía de unos pacientes a otros. Una modificación de este método es aislar TIL procedentes del infiltrado inflamatorio presente en el interior de los tumores sólidos y a su alrededor, obtenidos de las piezas de resección quirúrgica, y expandir los TIL cultivándolos con IL-2. La base racional de este método es que los TIL pueden estar enriquecidos con CTL específicos frente al tumor y con linfocitos NK activados. Ahora se utiliza en muchos centros el tratamiento con TIL en el melanoma metastásico.

#### Efecto de injerto contra leucemia

***En los pacientes leucémicos, la administración de linfocitos T y NK junto con células troncales hematopoyéticas procedentes de un donante alógeno puede contribuir a la erradicación del tumor.*** El efecto de injerto contra leucemia mediado por el linfocito T se dirige contra las moléculas alógenas del MHC presentes en las células hematopoyéticas del receptor, incluidas las células leucémicas. Los linfocitos NK del donante responden a las células tumorales porque los tumores pueden expresar cantidades bajas de moléculas de la clase I del MHC, que inhiben normalmente la activación de los linfocitos NK (v. capítulo 4). La dificultad que entraña el uso de este tratamiento para mejorar los resultados clínicos es reducir al mínimo la peligrosa enfermedad de injerto contra anfitrión, que puede estar mediada por los mismos linfocitos T del donante (v. capítulo 17).

#### Tratamiento con anticuerpos antitumorales

***Los anticuerpos monoclonales específicos frente al tumor pueden ser útiles para la inmunoterapia antitumoral específica.*** La posibilidad de utilizar anticuerpos como «balas mágicas» ha atraído a los investigadores durante muchos años y sigue siendo un tema de investigación activa. Actualmente se están considerando más de 100 anticuerpos monoclonales, en estudios en animales de experimentación o en seres humanos, como fármacos terapéuticos para el cáncer, y algunos han sido aprobados para el uso clínico (tabla 18-3). Los anticuerpos antitumorales pueden erradicar los tumores por los mismos mecanismos efectores que se utilizan para eliminar los microorganismos, y que comprenden la opsonización y la fagocitosis, la activación del sistema del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (v. capítulo 13). Es probable que estos mecanismos

estén vigentes en los pacientes con linfoma de linfocitos B tratados con anti-CD20, uno de los tratamientos más satisfactorios mediante anticuerpos antitumorales hasta la fecha. Además, algunos anticuerpos pueden activar directamente las vías intrínsecas de la apoptosis en las células tumorales; este es el mecanismo propuesto para la utilización de los anticuerpos anti-CD30 en el tratamiento de los linfomas, actualmente en estudios clínicos. Un anticuerpo monoclonal específico frente al producto del oncogén HER2/Neu es un tratamiento aprobado para las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresan cantidades elevadas de la proteína. Además de desencadenar mecanismos efectores inmunitarios, el anticuerpo anti-HER2/Neu interfiere con las funciones de transducción de señales de crecimiento de la molécula HER2/Neu.

Como los anticuerpos antitumorales que se utilizaron en los primeros estudios en los seres humanos eran anticuerpos monoclonales murinos, con frecuencia se producía una respuesta inmunitaria frente a la Ig murina, lo que generaba anticuerpos anti-Ig murina que aumentaban la eliminación de los anticuerpos antitumorales o bloqueaban la unión del fármaco terapéutico a su diana. Este problema se ha reducido mediante la utilización de anticuerpos «humanizados» formados por las regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino específico frente al antígeno tumoral combinado con porciones del Fc humano. Uno de los problemas más difíciles con la utilización de anticuerpos antitumorales es el crecimiento de variantes de las células tumorales con pérdida de antígenos que ya no expresan los antígenos reconocidos por los anticuerpos. Una forma de evitar este problema puede ser utilizar combinaciones de anticuerpos específicos frente a diferentes antígenos expresados por el mismo tumor.

Se han estudiado muchas variaciones de anticuerpos antitumorales en un intento de mejorar su eficacia. Los anticuerpos específicos de tumor se pueden acoplar a moléculas tóxicas, radioisótopos y fármacos antineoplásicos para facilitar la administración de estos fármacos citotóxicos específicamente en el tumor. Las toxinas como la ricina y la toxina diftérica son potentes inhibidores de la síntesis proteínica y pueden ser eficaces en dosis muy bajas si se transportan hasta los tumores unidas a anticuerpos antitumorales; estos conjugados se denominan inmunotoxinas. Este método precisa el acoplamiento covalente de la toxina (que carece del componente que le une a la célula) a una molécula de anticuerpo antitumoral sin ninguna pérdida de la toxicidad ni de la especificidad del anticuerpo. Las células tumorales introducen por endocitosis la inmunotoxina administrada mediante inyección sistémica, y así la parte tóxica de la toxina llega a su lugar de acción dentro de la célula. Para que esta técnica tenga éxito deben superarse varias dificultades prácticas. La especificidad del anticuerpo debe ser tal que no se una a células no tumorales. Debe llegar una cantidad suficiente de anticuerpo a la diana tumoral adecuada antes de que sea eliminado de la sangre por las células fagocíticas portadoras de receptores para el Fc. Las toxinas, los fármacos o los radioisótopos unidos al anticuerpo pueden tener efectos sistémicos como consecuencia de su circulación por los tejidos normales. Por ejemplo, la hepatotoxicidad y los síndromes de aumento de la permeabilidad vascular son problemas frecuentes del tratamiento con inmunotoxinas. La administración de inmunotoxinas puede dar lugar a respuestas humorales frente a las toxinas y a los anticuerpos inyectados. Debido a estas dificultades prácticas, los estudios clínicos de inmunotoxinas han tenido un éxito variable y escaso.

El crecimiento tumoral depende habitualmente de factores de crecimiento, que son posibles dianas terapéuticas. Los anticuerpos que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico están autorizados para el tratamiento de los tumores colorrectales. Los tumores dependen de la formación de vasos sanguíneos nuevos que aporten oxígeno y nutrientes al tumor. Este proceso, denominado angiogenia tumoral, depende de otros factores de crecimiento especializados, como el VEGF. Varios inhibidores de estos factores angiógenos pueden bloquear el crecimiento tumoral. Actualmente están autorizados para su uso clínico anticuerpos anti-VEGF, combinados con fármacos antineoplásicos, para tratar algunos tumores metastásicos, aunque su eficacia es moderada.

## LA FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Aunque gran parte del énfasis puesto en la inmunología tumoral se ha dirigido a la función del sistema inmunitario en la erradicación de los tumores, está claro que el sistema inmunitario puede contribuir también al desarrollo de algunos tumores sólidos. De hecho, la inflamación crónica se reconoce desde hace tiempo como un factor de riesgo para la aparición de tumores en muchos tejidos diferentes, especialmente de los afectados por enfermedades inflamatorias crónicas, como el esófago de Barrett, la enfermedad de Crohn, y la colitis ulcerativa, por ejemplo. Se considera que algunos cánceres asociados a infecciones son la consecuencia indirecta de los efectos cancerígenos de los estados inflamatorios crónicos inducidos por los microorganismos infecciosos. Entre ellos tenemos el carcinoma y linfoma gástrico en el contexto de la infección crónica por *Helicobacter pylori* y los carcinomas hepatocelulares asociados a las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C. Aunque no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales la inflamación crónica puede favorecer la aparición de tumores, hay varias posibilidades, que han confirmado datos procedentes de modelos de roedores.

Se considera que las células del sistema inmunitario innato son las principales células inmunitarias responsables de la promoción de los tumores. Los macrófagos asociados a tumores del fenotipo activado alternativamente (M2), así como otras células, son fuentes de VEGF, que promueven la angiogenia, y de metaloproteinasas de la matriz, que modifican el tejido extracelular. Por tanto, la activación crónica de algunas células inmunitarias innatas se caracteriza por la angiogenia y la reestructuración tisular, que favorecen el crecimiento y la diseminación del tumor. Las células de la inmunidad innata también pueden contribuir a la transformación maligna de las células mediante la generación de radicales libres que dañan el ADN y producen mutaciones de los genes supresores de tumores y de los oncogenes. Algunos datos indican que las células del sistema inmunitario innato, como los mastocitos, los neutrófilos y los macrófagos, secretan factores solubles que favorecen la progresión del ciclo celular y la supervivencia de las células tumorales. El factor de transcripción NF-κB, que es un mediador clave de las respuestas inmunitarias innatas, puede desempeñar una función clave importante en la progresión del cáncer asociada a la inflamación.

El sistema inmunitario adaptativo puede promover la activación crónica de las células inmunitarias innatas de varias formas, como la activación mediada por los linfocitos T de los macrófagos en el marco de infecciones microbianas

intracelulares persistentes, así como durante enfermedades malignas incluso cuando no hay microorganismos infecciosos. Hay también pruebas experimentales de que los linfocitos B pueden contribuir a la progresión del tumor por medio de la secreción de factores que regulan directamente la proliferación en las células tumorales, así como por su capacidad de activar de forma mantenida las células inmunitarias innatas presentes en los primeros estadios de los tumores. Los efectos promotores de los tumores por el sistema inmunitario son paradójicos, y son un tema de investigación activa en el momento actual. Estos efectos de inflamación crónica también son, en teoría, dianas para la intervención farmacológica, porque ya se dispone de una amplia variedad de antiinflamatorios eficaces. El reto para los oncólogos es conseguir un equilibrio beneficioso en el que no se reduzcan las respuestas inmunitarias adaptativas antitumorales protectoras, a la vez que se controlan las reacciones inflamatorias promotoras del tumor y potencialmente perjudiciales.

## RESUMEN

- Los tumores expresan antígenos que el sistema inmunitario reconoce, pero la mayoría de los tumores suprimen las respuestas inmunitarias o son inmunógenos débiles, y las respuestas inmunitarias no pueden, con frecuencia, evitar que los tumores crezcan. Se puede estimular al sistema inmunitario para que destruya los tumores de forma eficaz.
- Los antígenos tumorales reconocidos por los CTL son los principales inductores y las principales dianas de la inmunidad antitumoral. Estos antígenos abarcan mutantes de oncogenes y de otras proteínas celulares, proteínas normales cuya expresión está alterada o aumentada en los tumores y productos de virus oncógenos.
- Los anticuerpos específicos frente a los antígenos de células tumorales se utilizan para el diagnóstico y son posibles dianas del tratamiento con anticuerpos. Estos antígenos comprenden antígenos oncofetales, que se expresan normalmente durante la vida fetal y cuya expresión está alterada en algunos tumores; glucoproteínas y glucolípidos de membrana alterados; y moléculas que normalmente se expresan en las células a partir de las cuales se originan los tumores y que, por tanto, son antígenos de diferenciación de tipos celulares concretos.
- Las respuestas inmunitarias capaces de destruir a las células tumorales están mediadas por CTL, linfocitos NK y macrófagos activados. Entre estos mecanismos efectores inmunitarios, la función de los CTL en la protección de los sujetos frente a los tumores está bien definida.
- Los tumores evaden las respuestas inmunitarias mediante varios mecanismos, como la menor expresión de moléculas del MHC, el crecimiento selectivo aumentado de células que no expresan antígenos tumorales, la producción de sustancias inmunosupresoras solubles, la unión a los receptores inhibidores de los linfocitos de los ligandos expresados en las células tumorales y la inducción de linfocitos T reguladores. Los macrófagos asociados al tumor y las células supresoras mielocíticas, que se encuentran en la mayoría de los tumores sólidos, suprimen la inmunidad antitumoral.
- La inmunoterapia para los tumores está diseñada para potenciar las respuestas inmunitarias activas contra estos tumores o administrar a los pacientes efectores inmunitarios específicos frente al tumor. La inmunidad antitumoral también puede potenciarse bloqueando las vías inhibidoras de la regulación inmunitaria. Las respuestas inmunitarias pueden estimularse activamente mediante la vacunación con células o antígenos tumorales, o mediante la administración sistémica de citocinas que estimulen las respuestas inmunitarias. La estrategia satisfactoria más reciente es el bloqueo del punto de control, en el que se administran anticuerpos contra los receptores inhibidores de los linfocitos T o sus ligandos para eliminar los frenos sobre la activación del linfocito y así promover la inmunidad antitumoral.
- Las formas de inmunoterapia pasiva son la administración de anticuerpos antitumorales, anticuerpos conjugados con fármacos tóxicos (inmunotoxinas) y linfocitos T y linfocitos NK reactivos frente al tumor que proceden de pacientes y se expanden en cultivos con factores de crecimiento. Un nuevo y prometedor método es la transferencia adoptiva de linfocitos T transfectados para que expresen receptores para el antígeno quiméricos específicos frente a antígenos tumorales.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Respuestas inmunitarias frente a los tumores


Boon T, Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P: Human T cell responses against melanoma, *Annual Review of Immunology* 24:175-208, 2006.

Burnet FM: The concept of immunological surveillance, *Progress in Experimental Tumor Research* 13:1-27, 1970.

Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK: Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 339:286-291, 2013.

Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J: The immune contexture in human tumors: impact on clinical outcome, *Nature Reviews Cancer* 12:298-306, 2012.

Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX: Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment, *Nature Immunology* 14:1014-1022, 2013.

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer, *Cell* 140:883-899, 2010.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F: Cancer-related inflammation, *Nature* 454:436-444, 2008.

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion, *Science* 331:1565-1570, 2011.


### Inmunoterapia para tumores


Curiel TJ, Regulatory T: cells and treatment of cancer, *Current Opinions in Immunology* 20:241-246, 2008.

Dranoff G: Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy, *Nature Reviews Cancer* 4:11-22, 2004.

Farkas AM, Finn OJ: Vaccines based on abnormal self-antigens as tumor-associated antigens: immune regulation, *Seminars in Immunology* 22:125-131, 2010.

Gilboa E: DC-based cancer vaccines, *Journal of Clinical Investigation* 117:1195-1203, 2007.

Kalos M, June CH: Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology, *Immunity* 39:49-60, 2013.

Maus MV, Fraietta JA, Levine BL, Kalos m, Zhao Y, June CH: Adoptive immunotherapy for cancer and viruses, *Annual Review of Immunology* 32:189-225, 2014.

Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age, *Nature* 480:480-489, 2012.

Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC: Regulatory T cells in cancer, *Advances in Cancer Research* 107:57-117, 2010.

Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD: Immune modulation in cancer with antibodies, *Annual Review of Medicine* 65:185-202, 2014.

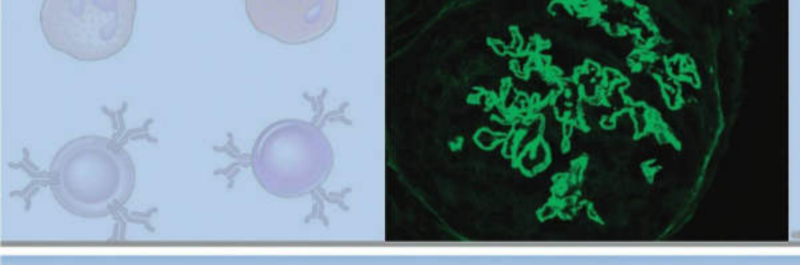
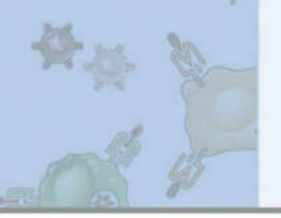
Palucka K, Banchereau J: Dendritic cell-based therapeutic cancer vaccines, *Immunity* 39:38-48, 2013.

Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nature Reivews Cancer* 12:252-264, 2012.

Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM: Cancer immunotherapy comes of age, *Journal of Clinical Oncology* 29:4828-4836, 2011.

Vanneman M, Dranoff GM: Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment, *Nature Reviews Cancer* 12:237-251, 2012.

Weiner LM, Surana R, Wang S: Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy, *Nature Reviews Immunology* 10:317-327, 2010.

CAPÍTULO

19

# Trastornos por hipersensibilidad





La inmunidad adaptativa sirve a la importante función de defender al anfitrión contra las infecciones microbianas, pero las respuestas inmunitarias también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedades. Los trastornos causados por respuestas inmunitarias se llaman **enfermedades por hipersensibilidad.** Este término surge de la definición clínica de la inmunidad como sensibilidad, que se basa en la observación de que un sujeto que se ha expuesto a un antígeno exhibe una reacción detectable o es sensible a encuentros posteriores con ese antígeno. Las respuestas inmunitarias erradican normalmente a los microorganismos infecciosos sin una lesión importante de los tejidos del anfitrión. Sin embargo, estas respuestas se controlan en ocasiones de forma inadecuada, se dirigen inadecuadamente a los tejidos del anfitrión o las desencadenan microorganismos comensales o antígenos ambientales habitualmente inocuos. En estas situaciones, la respuesta inmunitaria normalmente beneficiosa produce la enfermedad.

En este capítulo describiremos la patogenia de diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad, poniendo énfasis en los mecanismos efectores que causan lesiones tisulares. Concluiremos con una breve consideración del tratamiento de las enfermedades inmunitarias y ejemplos de enfermedades que ilustran principios importantes.

## CAUSAS DE LAS ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD

Las respuestas inmunitarias contra antígenos de diferentes fuentes pueden ser la causa subyacente de los trastornos por hipersensibilidad.

- *Autoinmunidad: reacciones contra los antígenos propios.* El fracaso de los mecanismos de tolerancia normales frente a lo propio da lugar a reacciones contra las células y tejidos propios que se llaman **autoinmunidad** (v. capítulo 15). Las enfermedades causadas por la autoinmunidad se denominan **enfermedades autoinmunes.** Se calcula que las enfermedades autoinmunes afectan al menos al 2-5% de la población en los países desarrollados, y la incidencia de estos trastornos está aumentando. Muchas de estas enfermedades son frecuentes en sujetos de 20 a 40 años. También son más frecuentes en las mujeres que en los varones, por razones que no están claras. Las enfermedades autoinmunes son crónicas y debilitantes y una enorme carga médica y económica. Aunque estos trastornos han sido resistentes al tratamiento en el pasado, se han desarrollado nuevos métodos eficaces en la primera parte del siglo xx basados en principios científicos. Los mecanismos de la autoinmunidad se describieron en el capítulo 15; en este capítulo nos referiremos a varias enfermedades autoinmunes para ilustrar cómo la autoinmunidad puede causar enfermedades.
- *Reacciones contra los microbios.* Las respuestas inmunitarias contra los antígenos microbianos pueden causar enfermedad si las reacciones son excesivas o los microbios son inusualmente persistentes. Las respuestas de linfocitos T contra microbios persistentes pueden dar lugar a una inflamación acentuada, a veces con la formación de granulomas; esta es la causa de la lesión tisular en la tuberculosis y en algunas otras infecciones crónicas. Si se producen

anticuerpos contra antígenos microbianos, los anticuerpos pueden unirse a antígenos para producir inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos y desencadenan la inflamación. En casos raros, los anticuerpos o los linfocitos T contra un microbio reaccionarán de forma cruzada con un tejido del anfitrión. En algunas enfermedades que afectan al intestino, llamadas enfermedades inflamatorias intestinales, la respuesta inmunitaria se dirige contra bacterias comensales que residen normalmente en el intestino y no provocan ningún daño. En ocasiones, los mecanismos que usa una respuesta inmunitaria para erradicar un microbio patógeno exigen matar a las células infectadas y por lo tanto dañan los tejidos del anfitrión. Por ejemplo, en la hepatitis vírica, el virus que infecta las células hepáticas no es citopático, pero es reconocido como extraño por el sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) intentan eliminar a las células infectadas, y esta respuesta inmunitaria normal daña los hepatocitos. Este tipo de reacción normal no se considera de hipersensibilidad.

- ***Reacciones contra antígenos ambientales.*** La mayoría de los sujetos sanos no reaccionan contra sustancias ambientales frecuentes y generalmente inocuas, pero casi el 20% de la población responde de manera anómala a una o más de estas sustancias. Estos sujetos producen anticuerpos inmunoglobulina E (IgE), que causan enfermedades alérgicas (v. capítulo 20). Algunos sujetos se sensibilizan a antígenos ambientales y sustancias químicas que contactan con la piel y producen reacciones de linfocitos T que conducen a una inflamación mediada por citocinas, lo que provoca una sensibilidad por contacto.



En todos estos trastornos, los mecanismos de lesión tisular son los mismos que actúan normalmente para eliminar a los microorganismos patógenos infecciosos. Estos mecanismos son las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, los linfocitos T, los mastocitos, otras células efectoras diversas y mediadores de la inflamación. El problema en las enfermedades por hipersensibilidad es que la respuesta inmunitaria no se controla de forma adecuada. Como los estímulos para estas respuestas inmunitarias anómalas son difíciles o imposibles de eliminar (p. ej., antígenos propios, microbios comensales y antígenos ambientales) y el sistema inmunitario tiene muchos mecanismos de retroalimentación positivos (mecanismos de amplificación), una vez que comienza una respuesta inmunitaria patológica, es difícil controlarla o terminarla. Por tanto, estas enfermedades por hipersensibilidad tienden a ser crónicas y progresivas, y constituyen los principales desafíos terapéuticos de la medicina clínica.

## MECANISMOS Y CLASIFICACIONES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

***Las enfermedades por hipersensibilidad se clasifican con frecuencia en función del tipo de respuesta inmunitaria y de los mecanismos efectores responsables de las lesiones celular y tisular*** (tabla 19-1).

- La hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad del tipo I) causada por anticuerpos IgE específicos frente a antígenos ambientales es el tipo más frecuente de enfermedad por hipersensibilidad y se describirá por separado en el capítulo 20. Las enfermedades por hipersensibilidad inmediata, llamadas con frecuencia trastornos alérgicos o atópicos, son los prototipos de las enfermedades causadas por la activación linfocitos T cooperadores productores de IL-4, IL-5 e IL-13, clásicamente los linfocitos $T_H2$, en las que los linfocitos T estimulan la producción de anticuerpos IgE y la inflamación.
- Los anticuerpos IgG e IgM pueden provocar lesiones tisulares al activar el sistema del complemento, reclutar células inflamatorias e interferir con las funciones celulares normales. Algunos de estos anticuerpos son específicos frente a antígenos de células particulares o de la matriz extracelular, y se encuentran unidos a estas células o a los tejidos o en forma de anticuerpos libres en la circulación; las enfermedades inducidas por tales anticuerpos se llaman trastornos por hipersensibilidad del tipo II. Otros anticuerpos pueden formar inmunocomplejos en la circulación y los complejos depositarse después en los tejidos, particularmente en las paredes de los vasos sanguíneos, y producir lesiones. Las enfermedades por inmunocomplejos también se llaman trastornos por hipersensibilidad del tipo III.
- La lesión tisular puede deberse a linfocitos T que inducen inflamación o matan directamente a las células diana; tales trastornos se llaman trastornos por hipersensibilidad del tipo IV. Se deben sobre todo a la activación de linfocitos T cooperadores $CD4^+$, que secretan citocinas que promueven la inflamación y activan a los leucocitos, sobre todo los neutrófilos y los macrófagos. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de anticuerpos que dañan los tejidos e inducen inflamación. Los CTL pueden contribuir también a la lesión tisular en algunas enfermedades.

**TABLA 19-1 Clasificación de las enfermedades inmunitarias**

| Tipo de hipersensibilidad | Mecanismos inmunitarios patológicos | Mecanismos de lesión tisular y enfermedad |
|---|---|---|
| Inmediata: tipo I | Anticuerpo IgE, linfocitos $T_H2$ | Mastocitos, eosinófilos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas) |
| Mediada por anticuerpos: tipo II | Anticuerpos IgM e IgG contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular | Opsonización y fagocitosis de células<br>Reclutamiento mediado por el complemento y el receptor para el Fc y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos)<br>Alteraciones de las funciones celulares, por ejemplo, señales de receptores hormonales, bloqueo de receptores para neurotransmisores |
| Mediada por inmunocomplejos: tipo III | Inmunocomplejos de antígenos circulantes y anticuerpos IgM o IgG | Reclutamiento mediado por el complemento y el receptor para el Fc y activación de leucocitos |
| Mediada por linfocitos T: tipo IV | 1. Linfocitos T $CD4^+$ (linfocitos $T_H1$ y $T_H17$)<br>2. CTL $CD8^+$ | 1. Inflamación mediada por citocinas<br>2. Muerte directa de célula diana, inflamación mediada por citocinas |

Esta clasificación es útil porque diferentes tipos de respuestas inmunitarias patológicas muestran diferentes patrones de lesión tisular y pueden variar en su especificidad tisular. Como resultado de ello, los diferentes mecanismos inmunitarios causan trastornos con características clínicas y anatomopatológicas distintas. Sin embargo, las enfermedades inmunitarias en el ser humano son, a menudo, complejas y se deben a combinaciones de respuestas inmunitarias humorales y celulares y a múltiples mecanismos efectores. Esta complejidad no es sorprendente, dado que un solo antígeno puede estimular normalmente las respuestas inmunitarias humorales y celulares, en las que se producen varios tipos de anticuerpos y de linfocitos T efectores. Debido a que pueden estar implicados múltiples mecanismos y los brotes repetitivos de inflamación son componentes importantes de los trastornos y las manifestaciones clínicas de estas enfermedades, a veces se las agrupa bajo la rúbrica de **enfermedades inflamatorias inmunitarias.** Considerar en su conjunto estas enfermedades tiene cierto valor clínico, porque, como expondremos más adelante en el capítulo, muchas de ellas se tratan con los mismos productos biológicos o relacionados. En la exposición que sigue, usaremos descripciones que identificarán los mecanismos patogénicos en lugar de designaciones numéricas menos informativas para los tipos de hipersensibilidad. Con este trasfondo procederemos a exponer las enfermedades mediadas por anticuerpos y linfocitos T.

## ENFERMEDADES CAUSADAS POR ANTICUERPOS

***Las enfermedades mediadas por anticuerpos se producen bien por anticuerpos que se unen a antígenos situados en células particulares o en tejidos extracelulares, o por complejos antígeno-anticuerpo que se forman en la circulación y se depositan en las paredes vasculares*** (fig. 19-1). Para demostrar que una enfermedad se debe a anticuerpos, deberíamos demostrar que las lesiones pueden inducirse en un animal normal mediante la transferencia adoptiva de inmunoglobulinas purificadas procedentes de la sangre o de los tejidos afectados de los sujetos con la enfermedad. En ocasiones se observa un experimento de la naturaleza en los niños nacidos de madres que sufren enfermedades mediadas por anticuerpos. Estos lactantes pueden nacer con manifestaciones transitorias de tales enfermedades debido al paso transplacentario de anticuerpos. Sin embargo, en la clínica, el diagnóstico de las enfermedades causadas por anticuerpos o inmunocomplejos se basa habitualmente en la demostración de anticuerpos o inmunocomplejos en la circulación o depositados en los tejidos, así como en sus similitudes clínico-patológicas con enfermedades experimentales que se saben mediadas por anticuerpos mediante transferencia adoptiva.

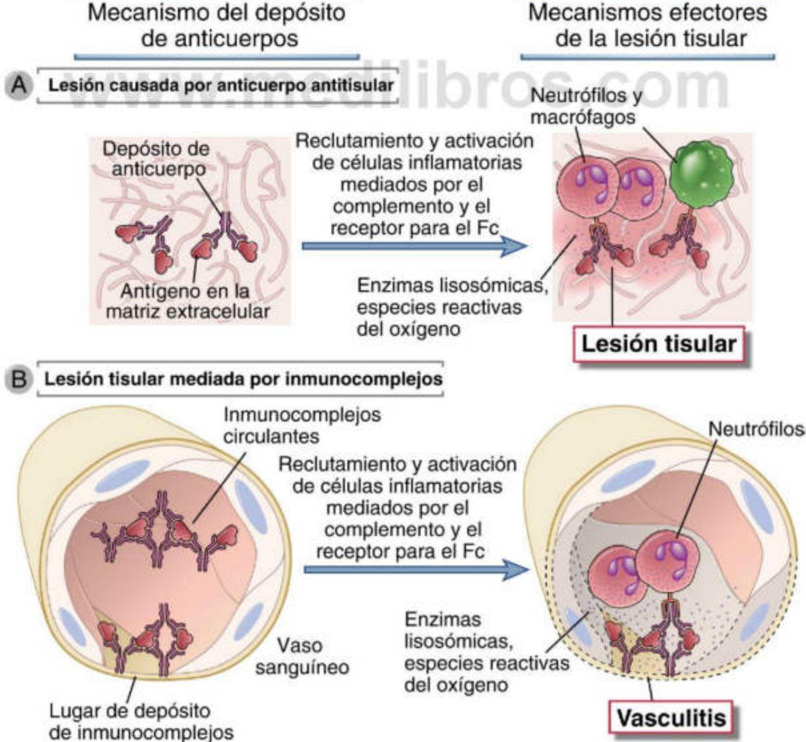



**FIGURA 19-1 Tipos de enfermedades mediadas por anticuerpos. A.** Los anticuerpos pueden unirse de forma específica a antígenos tisulares y los leucocitos reclutados producir lesiones tisulares. **B.** Pueden formarse complejos de anticuerpos y antígenos en la circulación y depositarse en los vasos sanguíneos y otros lugares. Estos inmunocomplejos inducen una inflamación vascular y la consiguiente lesión isquémica de los tejidos. Los anticuerpos contra las proteínas celulares pueden provocar también la eliminación de las células y anomalías funcionales *(no mostradas)*.

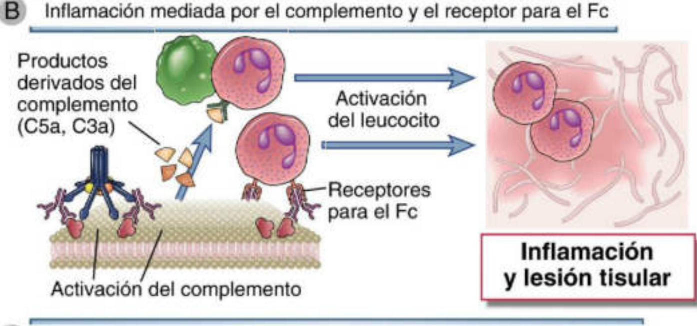
## Enfermedades causadas por anticuerpos contra antígenos celulares y tisulares fijados

Los anticuerpos contra antígenos celulares o de la matriz producen enfermedades que afectan específicamente a las células o los tejidos donde estos antígenos están presentes, y estas enfermedades no son, a menudo, sistémicas. Los anticuerpos contra antígenos tisulares producen enfermedades por tres mecanismos principales (fig. 19-2).

- ***Opsonización y fagocitosis.*** Los anticuerpos que se unen a antígenos de la superficie celular pueden opsonizar directamente las células o activar el sistema del complemento, lo que provoca la producción de proteínas del complemento que opsonizan las células. Estas células opsonizadas son fagocitadas y destruidas por los fagocitos que expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos IgG y receptores para las proteínas del complemento. Este es el principal mecanismo de destrucción celular en la anemia hemolítica autoinmune y en la púrpura trombocitopénica autoinmune, en las que anticuerpos específicos frente a los eritrocitos o las plaquetas llevan, respectivamente, a la opsonización y eliminación de estas células de la circulación. El mismo mecanismo es responsable de la hemólisis en las reacciones transfusionales (v. capítulo 17).
- ***Inflamación.*** Los anticuerpos depositados en los tejidos reclutan neutrófilos y macrófagos, que se unen a los anticuerpos o a proteínas del complemento unidas a través del Fc de la IgG y de receptores para el complemento. Estos leucocitos se activan gracias a las señales generadas en los receptores (particularmente los receptores para el Fc) y se liberan productos del leucocito, como las enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno, y producen una lesión tisular. El mecanismo de lesión en la glomerulonefritis mediada por anticuerpos y muchas otras enfermedades es la inflamación y la activación del leucocito.





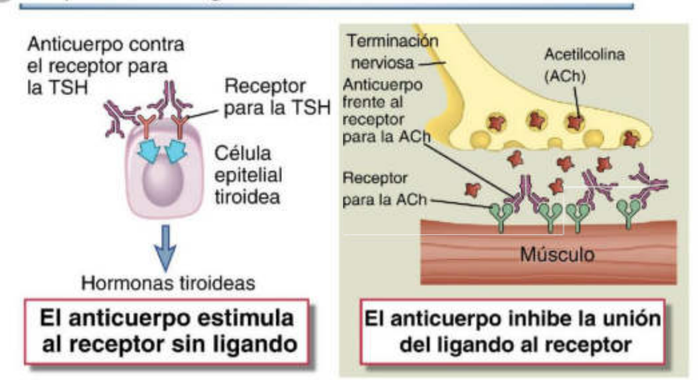




**FIGURA 19-2 Mecanismos efectores de las enfermedades mediadas por anticuerpos.** **A.** Los anticuerpos opsonizan células y también pueden activar el complemento, lo que genera productos del complemento que también opsonizan las células y producen la fagocitosis de las células a través de receptores para el Fc o para el C3b situados en el fagocito. **B.** Los anticuerpos reclutan leucocitos al unirse a receptores para el Fc o activar el complemento y liberar así productos derivados que son quimiotácticos para los leucocitos. **C.** Los anticuerpos específicos frente a receptores de la superficie celular para hormonas o neurotransmisores pueden estimular la actividad de los receptores incluso sin la hormona, como en la enfermedad de Graves (hipertiroidismo) *(ilustración izquierda)*, o inhibir la unión del neurotransmisor a su receptor, como en la miastenia grave *(ilustración derecha)*. *TSH*, tirotropina.

- ***Funciones celulares anómalas.*** Los anticuerpos que se unen a receptores celulares normales u otras proteínas pueden interferir con las funciones de estos receptores o proteínas y causar enfermedad sin inflamación ni lesión tisular. Los anticuerpos específicos frente al receptor para la tirotropina o el receptor para la acetilcolina nicotínica causan anomalías funcionales que provocan la enfermedad de Graves y a la miastenia grave, respectivamente (v. fig. 19-2, *C*). Los anticuerpos específicos frente al factor intrínseco, necesario para la absorción de vitamina $B_{12}$, causan la anemia perniciosa.

***Los anticuerpos que causan enfermedades específicas de células o tejidos son habitualmente autoanticuerpos producidos como parte de una reacción autoinmunitaria, pero a veces los anticuerpos son específicos frente a los microbios.*** Se enumeran ejemplos de estos autoanticuerpos en la tabla 19-2. Con menor frecuencia, pueden producirse anticuerpos contra un antígeno extraño (p. ej., microbiano) que presente reactividad cruzada inmunitaria con un componente de los tejidos propios. En una rara secuela de una infección estreptocócica llamada fiebre reumática, los anticuerpos producidos contra las bacterias reaccionan de forma cruzada con antígenos cardíacos, se depositan en este órgano y provocan una inflamación y una lesión tisular. Los depósitos tisulares de anticuerpos pueden detectarse mediante una exploración morfológica de algunas de estas enfermedades y el depósito de anticuerpo se asocia a menudo a la activación local del complemento, la inflamación y la lesión tisular (fig. 19-3, *A*).

## Enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Los inmunocomplejos que causan enfermedades pueden componerse de anticuerpos unidos a antígenos propios o a antígenos extraños. Las características anatomopatológicas de las enfermedades causadas por los inmunocomplejos reflejan el lugar de depósito de inmunocomplejos y no están determinadas por la fuente celular del antígeno. Por tanto, las enfermedades mediadas por inmunocomplejos tienden a ser sistémicas y a afectar a múltiples tejidos y órganos, aunque algunos son particularmente sensibles, como los riñones y las articulaciones.

La aparición de enfermedades causadas por inmunocomplejos la sospechó ya a principios del siglo xx un astuto médico llamado Clemens von Pirquet. En aquel tiempo, la difteria se trataba con suero procedente de caballos inmunizados con la toxina diftérica, que es un ejemplo de inmunización pasiva contra la toxina por la transferencia de suero que contiene anticuerpos antitoxínicos. Von Pirquet observó la aparición de inflamación articular (artritis), exantema y fiebre en los pacientes a los que había inyectado el suero equino con la antitoxina. Dos características clínicas de esta reacción indicaron que no se debía a la infección ni a un componente tóxico del propio suero. Primero, estos síntomas aparecían incluso después de la inyección de suero equino desprovisto de la antitoxina, de manera que las lesiones no podían atribuirse al anticuerpo antidiftérico. Segundo, los síntomas aparecían al menos 1 semana después de la primera inyección del suero equino y más rápidamente con cada inyección repetida. Von Pirquet concluyó que esta enfermedad se debía a una respuesta del anfitrión a algún componente del suero. Señaló que el anfitrión



**TABLA 19-2 Ejemplos de enfermedades causadas por anticuerpos específicos frente a células o tejidos**

| Enfermedad | Antígeno diana | Mecanismos de la enfermedad | Manifestaciones clínico-patológicas |
|---|---|---|---|
| Anemia hemolítica autoinmune | Proteínas de la membrana del eritrocito | Opsonización y fagocitosis de eritrocitos, lisis mediada por el complemento | Hemólisis, anemia |
| Púrpura trombocitopénica autoinmune | Proteínas de la membrana de la plaqueta (integrina gpIIb-IIIa) | Opsonización y fagocitosis de plaquetas | Hemorragia |
| Pénfigo vulgar | Proteínas en uniones intercelulares de células epidérmicas (desmogleína) | Activación mediada por anticuerpos de proteasas, ruptura de adhesiones intercelulares | Vesículas cutáneas (ampollas) |
| Vasculitis causada por ANCA | Proteínas del gránulo del neutrófilo, probablemente liberadas de neutrófilos activados | Desgranulación del neutrófilo e inflamación | Vasculitis |
| Síndrome de Goodpasture | Proteína no colagenosa NC1 de la membrana basal en glomérulos y pulmón | Inflamación mediada por el complemento y el receptor para el Fc | Nefritis, hemorragia pulmonar |
| Fiebre reumática aguda | Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo reacciona de forma cruzada con el antígeno miocárdico | Inflamación, activación del macrófago | Miocarditis, artritis |
| Miastenia grave | Receptor para la acetilcolina | El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, reduce los receptores | Debilidad muscular, parálisis |
| Enfermedad de Graves (hipertiroidismo) | Receptor para la TSH | Estímulo mediado por el anticuerpo de receptores para la TSH | Hipertiroidismo |
| Diabetes resistente a insulina | Receptor para la insulina | El anticuerpo inhibe la unión de la insulina | Diabetes mellitus |
| Anemia perniciosa | Factor intrínseco de células parietales gástricas | Neutralización de factor intrínseco; reducción de absorción de vitamina $B_{12}$ | Eritropoyesis anómala, anemia, síntomas neurológicos |

*ANCA*, anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo; *TSH*, tirotropina.

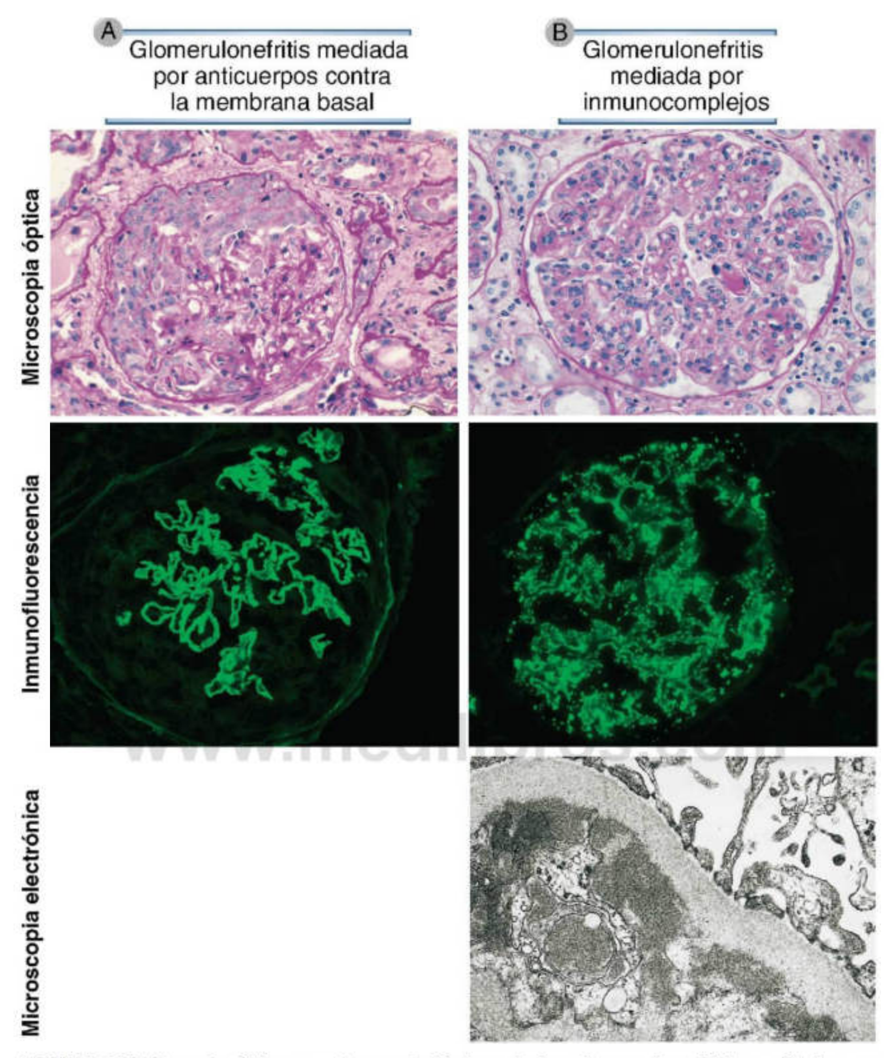



**FIGURA 19-3 Características anatomopatológicas de las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos. A.** Glomerulonefritis inducida por un anticuerpo contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture): la microfotografía óptica muestra una inflamación glomerular y una lesión acentuada, y la inmunofluorescencia muestra depósitos lisos (lineares) de anticuerpos a lo largo de la membrana basal. **B.** Glomerulonefritis inducida por el depósito de inmunocomplejos (lupus eritematoso sistémico): la microfotografía óptica muestra la inflamación neutrófila, y la inmunofluorescencia y la microfotografía electrónica muestran depósitos toscos (granulares) de complejos antígeno-anticuerpo a lo largo de la membrana basal. *(Las microfotografías de la inmunofluorescencia son por cortesía del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, y la microfotografía electrónica es por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston Massachusetts.)*

producía anticuerpos frente a las proteínas séricas equinas, que estos anticuerpos formaban complejos con las proteínas inyectadas y que la enfermedad se debía a los anticuerpos o a los inmunocomplejos. Ahora sabemos que sus conclusiones eran completamente precisas. A esta enfermedad la llamó mal del suero. Se observó la misma reacción en los seres humanos que recibían tratamientos séricos para el tétanos, y ahora se la conoce de modo más frecuente como enfermedad del suero. Actualmente siguen utilizándose en la clínica en una proporción de los sujetos que reciben anticuerpos monoclonales terapéuticos derivados de roedores o antisueros humanos policlonales para tratar las mordeduras de serpientes o la rabia. Las enfermedades sistémicas por inmunocomplejos no relacionadas con la inyección de proteínas extrañas comparten los mismos mecanismos de lesión tisular que la enfermedad del suero.

### *Modelos experimentales de enfermedades mediadas por inmunocomplejos*

#### *Enfermedad del suero*

Gran parte de nuestro conocimiento actual de las enfermedades por inmunocomplejos se basa en el análisis de modelos

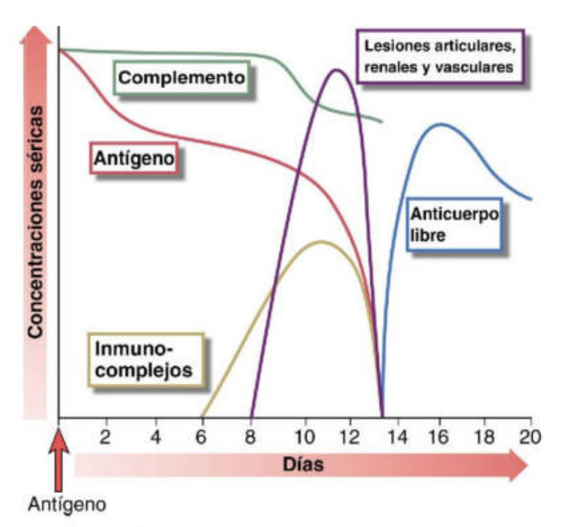



**FIGURA 19-4 Secuencia de respuestas inmunitarias en la enfermedad del suero aguda experimental.** La inyección de albúmina sérica bovina en un conejo lleva a la producción de anticuerpos específicos y a la formación de inmunocomplejos. Estos complejos se depositan en múltiples tejidos, activan el complemento (lo que reduce las concentraciones séricas de complemento) y provocan lesiones inflamatorias, que se resuelven a medida que los complejos y el resto del antígeno se eliminan y el anticuerpo libre (no unido al antígeno) aparece en la circulación. *(Adaptado de Cochrane CG: Immune complex–mediated tissue injury. In Cohen S, Ward PA, McCluskey RT [eds.]:* Mechanisms of immunopathology, *New York, 1979, Werbel & Peck, pp 29-48. Copyright © 1979, Wiley-Liss, Inc.)*



experimentales de enfermedad del suero. La inmunización de un animal como un conejo con una dosis elevada de un antígeno proteínico extraño lleva a la formación de anticuerpos contra el antígeno (fig. 19-4). Estos anticuerpos se unen al antígeno circulante y forman complejos, que inicialmente eliminan los macrófagos del hígado y del bazo. A medida que se forman más y más complejos antígeno-anticuerpo, algunos de ellos se depositan en los lechos vasculares. En estos tejidos, los complejos inducen una inflamación rica en neutrófilos al activar la vía clásica del complemento y unirse a los receptores para el Fc del leucocito. Como los complejos se depositan, sobre todo, en arterias pequeñas, los glomérulos renales y la sinovial de las articulaciones, las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas más frecuentes son la vasculitis, la nefritis y la artritis. Los síntomas clínicos suelen ser de corta duración y las lesiones curan a no ser que se inyecte de nuevo el antígeno. Este tipo de enfermedad es un ejemplo de enfermedad del suero aguda. Una enfermedad más indolente y prolongada, llamada enfermedad del suero crónica, se debe a múltiples inyecciones del antígeno, lo que lleva a la formación de complejos de menor tamaño que se depositan, sobre todo, en los riñones, las arterias y los pulmones.

### *Reacción de Arthus*

Una forma localizada de vasculitis experimental mediada por inmunocomplejos se llama reacción de Arthus. La induce la inyección de un antígeno por vía subcutánea en un animal inmunizado antes o en un animal que ha recibido un anticuerpo específico frente al antígeno por vía intravenosa. Los anticuerpos circulantes se unen con rapidez al antígeno inyectado y forman inmunocomplejos que se depositan en las paredes de las arterias pequeñas en el lugar de inyección. Este depósito da lugar a una vasculitis cutánea local, con trombosis de los vasos afectados, lo que conduce a la necrosis tisular. La relevancia clínica de la reacción de Arthus es limitada; en ocasiones, un sujeto que recibe una dosis de recuerdo de una vacuna puede sufrir una inflamación en la zona de inyección por una acumulación local de inmunocomplejos, como en una reacción de Arthus.

### *Patogenia de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos*

***La cantidad de inmunocomplejos depositados en los tejidos está determinada por la naturaleza de los complejos y las características de los vasos sanguíneos.*** Durante las respuestas inmunitarias normales se producen complejos antígeno-anticuerpo, pero provocan enfermedades solo cuando se producen en cantidades excesivas, no se eliminan lo suficiente y se depositan en los tejidos. Los complejos pequeños no se fagocitan a menudo y tienden a depositarse en los vasos más que los complejos grandes, que habitualmente eliminan los fagocitos. Los complejos que contienen antígenos catiónicos se unen con avidez a los componentes de las membranas basales de carga negativa de los vasos sanguíneos y de los glomérulos renales. Tales complejos suelen producir lesiones tisulares intensas y duraderas. Los capilares de los glomérulos renales y de la sinovial son sitios en los que se ultrafiltra el plasma (para formar orina y líquido sinovial, respectivamente) al pasar a través de membranas basales especializadas, y estos lugares se encuentran entre los más frecuentes en que se depositan los inmunocomplejos. Sin embargo, los inmunocomplejos pueden depositarse en vasos pequeños en casi cualquier tejido. Los depósitos de anticuerpos y complemento pueden detectarse en los vasos y, si se conoce el antígeno, es posible identificar también las moléculas de antígeno en los depósitos (fig. 19-3, *B*).

Los inmunocomplejos depositados en las paredes vasculares y los tejidos activan a los leucocitos y los mastocitos para que secreten citocinas y mediadores vasoactivos. Estos mediadores pueden provocar el depósito de más inmunocomplejos en las paredes vasculares, al aumentar la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo.

***Muchas enfermedades inmunitarias sistémicas de los seres humanos se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos*** (tabla 19-3). El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que complejos compuestos de antígenos nucleares y anticuerpos se depositan en los riñones, los vasos sanguíneos, la piel y otros tejidos. En casi el 50% de los casos de un tipo de vasculitis mediada por inmunocomplejos que afecta a las arterias musculares de tamaño mediano, llamada panarteritis nudosa, los complejos están compuestos de un antígeno vírico y de anticuerpos, y la enfermedad es una complicación tardía de la infección vírica, sobre todo del virus de la hepatitis B. Este es también el mecanismo de una enfermedad llamada glomerulonefritis postestreptocócica, que aparece en casos raros después de una infección estreptocócica y se debe al depósito de complejos de antígenos estreptocócicos y anticuerpos en los glomérulos del riñón. En algunas formas de glomerulonefritis, no se detectan inmunocomplejos en la circulación, lo que lleva al postulado de que primero se plantan los antígenos en el riñón y los complejos se forman allí de forma local.

## ENFERMEDADES CAUSADAS POR LOS LINFOCITOS T

***Los linfocitos T dañan los tejidos porque desencadenan la inflamación o matan directamente a las células diana*** (fig. 19-5). Las reacciones inflamatorias las desencadenan, sobre todo, los

**TABLA 19-3 Ejemplos de enfermedades humanas mediadas por inmunocomplejos**

| Enfermedad | Antígeno implicado | Manifestaciones clínico-patológicas |
|---|---|---|
| Lupus eritematoso sistémico | ADN, nucleoproteínas, otros | Nefritis, artritis, vasculitis |
| Panarteritis nudosa | Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (en algunos casos) | Vasculitis |
| Glomerulonefritis postestreptocócica | Antígenos de la pared celular del estreptococo | Nefritis |
| Enfermedad del suero | Varias proteínas | Artritis, vasculitis, nefritis |

linfocitos T CD4⁺ de los subgrupos $T_H1$ y $T_H17$, que secretan citocinas que reclutan y activan leucocitos. En algunos trastornos mediados por el linfocito T, los CTL CD8⁺ matan a las células del anfitrión. Los linfocitos T que causan lesiones tisulares pueden ser autorreactivos o ser específicos frente a antígenos proteínicos extraños presentes en las células o tejidos o unidos a ellos. La lesión tisular mediada por el linfocito T también puede acompañar a respuestas inmunitarias protectoras intensas frente a microbios persistentes, especialmente frente a microbios intracelulares que se resisten a ser erradicados por fagocitos y anticuerpos.

La participación de los linfocitos T en la producción de enfermedades inmunitarias particulares se sospecha en gran parte por la demostración de linfocitos T en las lesiones y la detección de concentraciones aumentadas de citocinas en la sangre o los tejidos que pueden derivar de los linfocitos T. Los modelos animales han sido muy útiles para aclarar la patogenia de estos trastornos.

## Enfermedades causadas por la inflamación mediada por citocinas

***En la inflamación inmunitaria, los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ secretan citocinas que reclutan y activan a los leucocitos.*** La IL-17, producida por los linfocitos $T_H17$, promueve el reclutamiento de neutrófilos; el interferón-γ (IFN-γ), producido por los linfocitos $T_H1$, activa los macrófagos; y el factor de necrosis tumoral (TNF) y las quimiocinas, producidos por los linfocitos T y otras células, participan en el reclutamiento y activación de muchos tipos de leucocitos. Aunque ponemos de relieve a los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ como fuentes de estas citocinas, muchas otras células pueden producir las mismas citocinas en las lesiones. Por ejemplo, en algunos modelos animales de inflamación cutánea crónica, la fuente de la IL-17 al principio de la enfermedad parecen ser los linfocitos T γδ.

La lesión tisular se debe a los productos de los neutrófilos y macrófagos reclutados y activados, como las enzimas lisosómicas, las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y citocinas proinflamatorias (v. capítulo 10). Las células endoteliales vasculares en las lesiones pueden expresar cantidades altas de proteínas de superficie reguladas por citocinas como moléculas de adhesión y moléculas de la clase II del MHC. La inflamación asociada a las enfermedades mediadas por el linfocito T suelen ser crónicas, pero pueden superponerse brotes de inflamación aguda a un fondo de inflamación crónica. La hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) es un ejemplo de

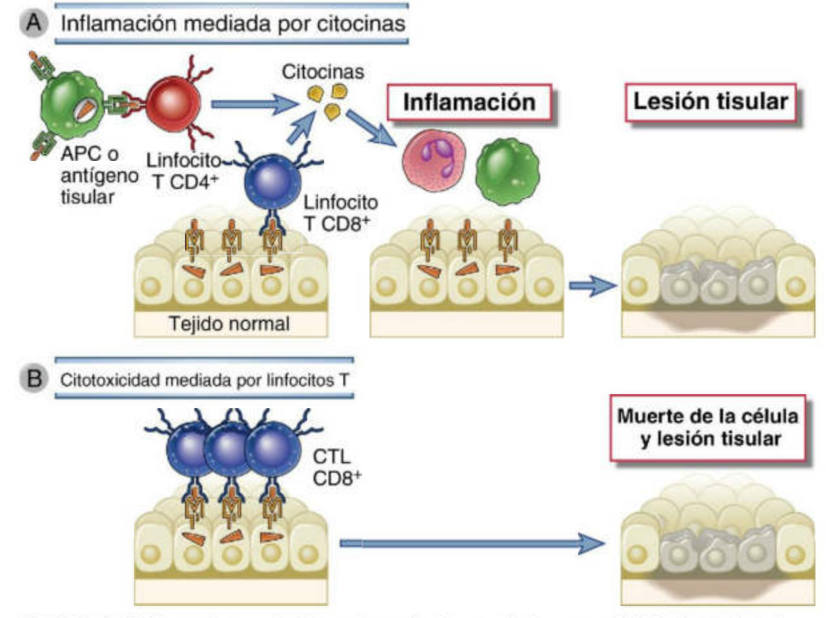



**FIGURA 19-5 Mecanismos de las enfermedades mediadas por el linfocito T. A.** En las reacciones inflamatorias mediadas por citocinas, los linfocitos T CD4⁺ (y a veces los linfocitos CD8⁺) responden a los antígenos tisulares secretando citocinas que estimulan la inflamación y activan los fagocitos, lo que conduce a la lesión tisular. *APC,* célula presentadora de antígenos. **B.** En algunas enfermedades, los CTL CD8⁺ matan directamente a las células tisulares.

**TABLA 19-4 Enfermedades mediadas por el linfocito T**

| Enfermedad | Especificidad de los linfocitos T patogénicos | Principales mecanismos de lesión tisular |
|---|---|---|
| Artritis reumatoide | ¿Colágeno?<br>¿Proteínas propias citrulinadas? | Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$<br>¿Papel de anticuerpos e inmunocomplejos? |
| Esclerosis múltiple | Antígenos proteínicos de la mielina (p. ej., proteína básica de la mielina) | Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$<br>Destrucción de la mielina por macrófagos activados |
| Diabetes mellitus del tipo 1 | Antígenos de células β de islote pancreático (insulina, ácido glutámico descarboxilasa, otros) | Inflamación mediada por el linfocito T<br>Destrucción de células de los islotes por CTL |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | Bacteria entérica<br>¿Antígenos propios? | Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$ |
| Psoriasis | Antígenos cutáneos desconocidos | Inflamación mediada por citocinas derivadas de linfocitos T |

Se enumeran ejemplos de enfermedades humanas mediadas por linfocitos T. En muchos casos, la especificidad de los linfocitos T y de los mecanismos de lesión tisular se infieren en función de la similitud con modelos animales experimentales de las enfermedades. Las funciones de los linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ se han inferido de modelos experimentales y de la presencia de citocinas específicas de subgrupos en las lesiones humanas. Las citocinas pueden producirlas células diferentes a los linfocitos T $CD4^+$. Los ensayos clínicos en marcha que abordan estas citocinas podrían proporcionar nueva información sobre las contribuciones de las citocinas a diferentes enfermedades.

tales reacciones inflamatorias y se describirá más adelante. Las reacciones inflamatorias crónicas producen a menudo fibrosis como resultado de la secreción de citocinas y factores de crecimiento por los macrófagos y los linfocitos T.

***Muchas enfermedades autoinmunes específicas de órganos se deben a la interacción de linfocitos autorreactivos T con antígenos propios, lo que conduce a la liberación de citocinas y a la inflamación.*** Se cree que este es el principal mecanismo que subyace a la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple, la diabetes del tipo 1, la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes (tabla 19-4). Algunas de ellas se describirán con más detalle al final del capítulo.

***Las reacciones del linfocito T específicas contra los microbios y otros antígenos extraños pueden conducir también a la inflamación y la lesión tisular.*** Las bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, inducen fuertes respuestas de linfocitos T y macrófagos que dan lugar a una inflamación granulomatosa y a una fibrosis (descrito más adelante); la inflamación y la fibrosis pueden provocar una destrucción tisular extensa y una alteración funcional, en este caso en los pulmones. La tuberculosis es un buen ejemplo de una enfermedad infecciosa en la que la lesión tisular se debe, sobre todo, a la respuesta inmunitaria del anfitrión (v. capítulo 16). Varias enfermedades cutáneas debidas a la exposición tópica a sustancias químicas y antígenos ambientales, llamada **sensibilidad por contacto,** se deben a reacciones inflamatorias, probablemente desencadenadas por neoantígenos formados por la unión de sustancias químicas a proteínas propias. Tanto los linfocitos T $CD4^+$ como los $CD8^+$ pueden ser fuente de citocinas en las reacciones de sensibilidad por contacto. Ejemplos de sensibilidad por contacto son las erupciones inducidas por el veneno de la hiedra venenosa y el roble venenoso (en las que los linfocitos T reaccionan contra proteínas propias que son modificadas por sustancias químicas producidas por las plantas que contienen urusiol) y los exantemas inducidos por el contacto con metales (níquel y berilio) y diversas sustancias químicas, como el tiuram, que se utiliza en la fabricación de los guantes de látex. Algunas de estas reacciones se cronifican y se denominan **eccema.** Se cree que las respuestas de los linfocitos T contra las bacterias intestinales subyacen a algunas formas de enfermedad inflamatoria intestinal.

La clásica reacción inflamatoria mediada por el linfocito T se llama **hipersensibilidad de tipo retardado** y se describirá a continuación.



### *Hipersensibilidad de tipo retardado*

***La hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) es una reacción inflamatoria perjudicial mediada por citocinas debida a la activación de los linfocitos T, particularmente de los linfocitos T $CD4^+$.*** La reacción se llama tardía porque suele aparecer 24-48 h después de la exposición al antígeno, al contrario de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas), que se desarrollan en minutos (lo que se describirá en el capítulo 20).

En el modelo animal clásico de HTR, a una cobaya se la sensibiliza, en primer lugar, mediante la administración de un antígeno proteínico en un adyuvante; este paso se llama sensibilización. Alrededor de 2 semanas después se administra al animal por vía subcutánea el mismo antígeno y se analiza la reacción consiguiente; esta fase se llama de provocación. Los seres humanos pueden sensibilizarse mediante estas reacciones de HTR por una infección microbiana, por una sensibilización por contacto a sustancias químicas y antígenos ambientales o por una inyección intradérmica o subcutánea de antígenos proteínicos (fig. 19-6). La exposición posterior al mismo antígeno (llamada provocación) desencadena la reacción. Por ejemplo, el derivado proteínico purificado (PPD), un antígeno proteínico de *Mycobacterium tuberculosis*, desencadena una reacción de HTR, llamada la reacción de la tuberculina, cuando se inyecta a sujetos que se han expuesto a *M. tuberculosis*. Una respuesta cutánea positiva a la tuberculina se usa ampliamente como un indicador clínico de la presencia de una infección tuberculosa previa o activa.

La respuesta de HTR característica evoluciona durante 24 a 48 h. Alrededor de 4 h después de la inyección del antígeno en un individuo sensibilizado, se acumulan neutrófilos alrededor de las vénulas poscapilares en el lugar de inyección. Al cabo de unas 12 h, el lugar de inyección lo infiltran linfocitos T y monocitos sanguíneos, también organizados en una distribución perivenular (fig. 19-7). Las células endoteliales que recubren estas vénulas aumentan de tamaño, muestran un aumento de orgánulos biosintéticos y se hacen permeables a las macromoléculas plasmáticas. El fibrinógeno se escapa de los vasos sanguíneos hacia los tejidos que los rodean, donde se convierte en fibrina. El depósito de fibrina, el edema y la acumulación de linfocitos T y monocitos dentro del espacio del tejido extravascular que hay alrededor del lugar de inyección hace que el tejido se vuelva tumefacto y adquiera firmeza (se indure). La induración, una característica diagnóstica de la HTR, es detectable al cabo de

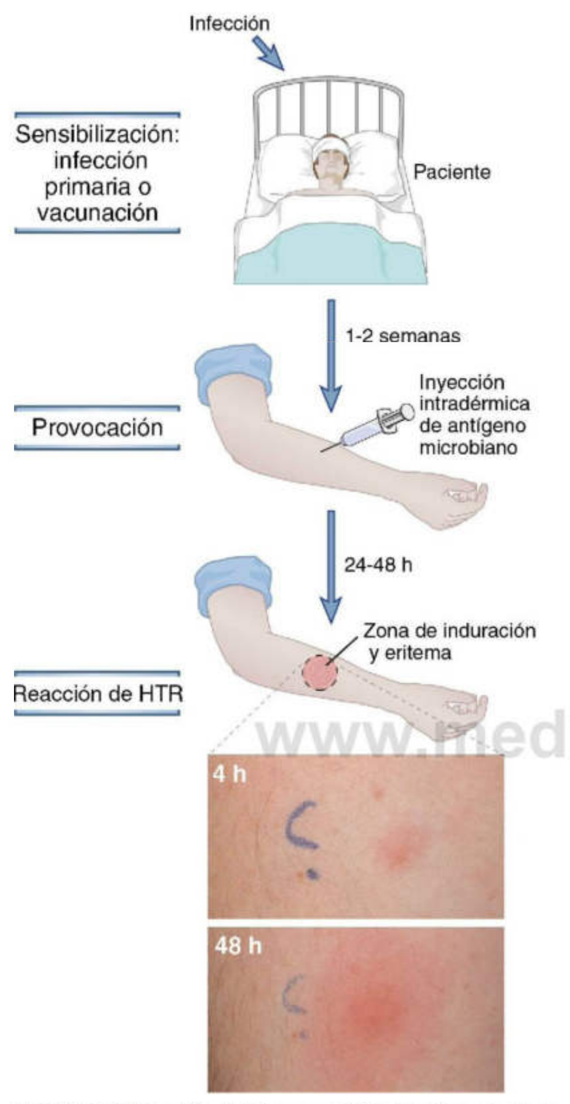



**FIGURA 19-6 Reacción de hipersensibilidad de tipo retardado.** La infección o la inmunización (vacunación) sensibilizan a un sujeto, y la posterior provocación con un antígeno procedente del microorganismo infeccioso desencadena una reacción de HTR. La reacción se manifiesta por induración con enrojecimiento y tumefacción en la zona de la provocación, con un máximo a las ~48 h. *(Por cortesía del Dr. J. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)*

unas 18 h de la inyección del antígeno y es máxima a las 24 a 48 h. En la práctica clínica, la pérdida de las respuestas de HTR a antígenos presentes de forma ubicua (p. ej., antígenos de *Candida*) es una indicación de una deficiencia en la función de los linfocitos T, una situación llamada **anergia.** (Esta pérdida general de la reactividad inmunitaria es diferente a la anergia linfocítica, un mecanismo para el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos específicos, que se expuso en el capítulo 15.)

Aunque la HTR se ha considerado tradicionalmente una reacción lesiva mediada por $T_H1$, otros linfocitos T pueden contribuir a la inflamación. En algunas lesiones de HTR destacan los neutrófilos, lo que indica la participación de los linfocitos $T_H17$. En infecciones provocadas por algunos parásitos helmintos, las reacciones contra los huevos del parásito desencadenan una HTR con un fuerte componente de eosinófilos. En estos casos se ha demostrado la participación de citocinas $T_H2$. Los linfocitos T $CD8^+$ también producen IFN-γ y contribuyen a las reacciones de HTR, especialmente en la piel.

***Las reacciones de HTR crónicas aparecen si una respuesta $T_H1$ a una infección activa los macrófagos, pero no puede eliminar los microbios fagocitados.*** Si los microbios se localizan en una pequeña zona, la reacción produce nódulos de tejido inflamatorio llamados *granulomas* (fig. 19-8, *A*). La HTR crónica, ejemplificada por la inflamación granulomatosa, se debe a señales citocínicas prolongadas (fig. 19-8, *B*). En tales reacciones, los linfocitos T y los macrófagos activados continúan produciendo citocinas y factores de crecimiento, lo que amplifica las reacciones de ambos tipos celulares y modifica progresivamente el ambiente tisular local. El resultado es un ciclo de lesión tisular e inflamación crónica, seguido de la sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis). En las reacciones de HTR crónicas, los macrófagos activados sufren cambios en respuesta a las señales citocínicas persistentes. Estos macrófagos aumentan su citoplasma y sus orgánulos citoplásmicos, y en el estudio histológico se parecen a las células epiteliales cutáneas, motivo por el que a veces se los denomina células epitelioides. Los macrófagos activados pueden fusionarse para formar células multinucleadas gigantes. La inflamación granulomatosa es un intento de contener la infección, pero también es la causa de una lesión tisular significativa y de un deterioro funcional. Este tipo de inflamación es una respuesta característica a algunos microbios persistentes, como *M. tuberculosis*, y a algunos hongos. Gran parte de las dificultades respiratorias asociadas a la tuberculosis o la infección micótica crónica del pulmón se deben a la sustitución del pulmón normal por tejido fibrótico y no son directamente atribuibles a los microbios.



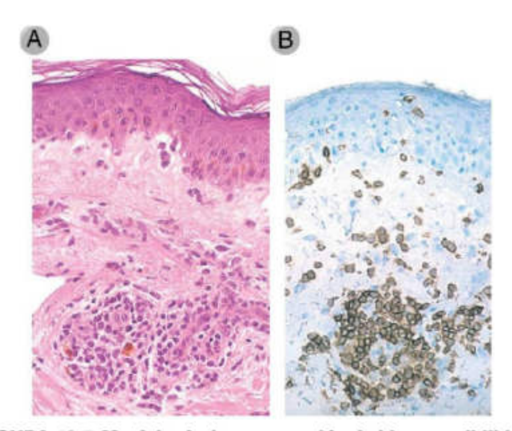



**FIGURA 19-7 Morfología de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado. A.** El estudio histopatológico de la reacción cutánea ilustrada en la figura 19-6 muestra infiltrados mononucleares perivasculares en la dermis. A mayor aumento *(no mostrado)*, se observa que el infiltrado consiste en linfocitos y macrófagos activados rodeando vasos sanguíneos pequeños en los que las células endoteliales también están activadas. **B.** Las tinciones inmunohistoquímicas demuestran la presencia de muchos linfocitos T $CD4^+$. *(Por cortesía del Dr. J. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)*

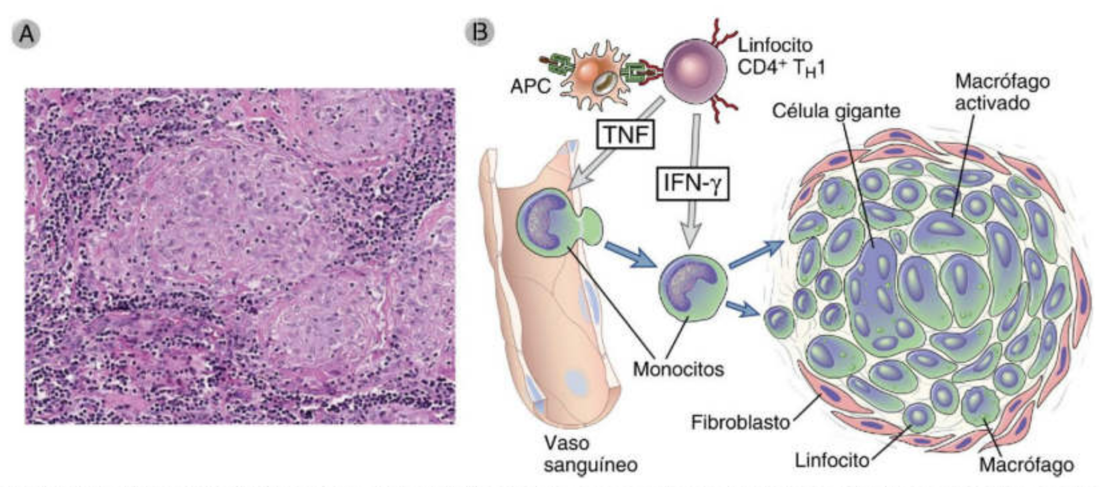



**FIGURA 19-8 Inflamación granulomatosa.** **A.** Ganglio linfático de un paciente con tuberculosis que contiene granulomas con macrófagos activados, células gigantes multinucleadas y linfocitos. En algunos granulomas puede haber una zona central de necrosis. Los estudios inmunohistoquímicos identificarían a los linfocitos como linfocitos T. **B.** Mecanismos de formación del granuloma. Las citocinas participan en la generación de linfocitos $T_H1$, la activación de los macrófagos y el reclutamiento de los leucocitos. Las reacciones prolongadas de este tipo conducen a la formación de granulomas.

## Enfermedades causadas por los linfocitos T citotóxicos

***Las respuestas de los CTL a la infección vírica pueden llevar a la lesión tisular al matar a las células infectadas, aunque el propio virus no tenga efectos citopáticos.*** La principal función fisiológica de los CTL es eliminar los microbios intracelulares, sobre todo los virus, matando a las células infectadas. Algunos virus dañan directamente a las células infectadas y se dice que son citopáticos, mientras que otros no. Como los CTL pueden no distinguir entre virus citopáticos y no citopáticos, matan a las células infectadas por virus independientemente de si la propia infección es o no perjudicial para el anfitrión. Ejemplos de infecciones víricas en las que las lesiones se deben a las respuestas de CTL del anfitrión y no al propio virus son la coriomeningitis linfocítica en los ratones y ciertas formas de hepatitis vírica en los seres humanos (v. capítulo 16).

Los CTL pueden contribuir a la lesión tisular en los trastornos autoinmunes causados, sobre todo, por los linfocitos T CD4⁺, como la diabetes del tipo 1, en la que se destruyen las células β productoras de insulina en los islotes pancreáticos.

## ENFOQUES TERAPÉUTICOS DE LAS ENFERMEDADES INMUNITARIAS

Uno de los logros recientes más impresionantes de la inmunología ha sido la obtención de nuevos tratamientos para las enfermedades inmunitarias basados en el conocimiento de la ciencia básica (fig. 19-9). Los tratamientos pueden dividirse en varios grupos amplios.

### *Fármacos antiinflamatorios*

La piedra angular del tratamiento de las enfermedades por hipersensibilidad durante muchos años han sido los fármacos antiinflamatorios, particularmente los corticoesteroides. Tales fármacos inhiben la secreción de citocinas y de otros mediadores de la inflamación y así reducen la inflamación asociada a respuestas inmunitarias patológicas.

### *Eliminación de células y anticuerpos*

Se utilizan anticuerpos monoclonales que eliminan a todas las células linfocíticas, solo a los linfocitos B o solo a los linfocitos T para tratar enfermedades inflamatorias graves. En el capítulo 5 enumeramos algunos de los anticuerpos eliminadores que se usan en la práctica clínica (v. tabla 5-3). Un logro reciente es el uso satisfactorio del anticuerpo anti-CD20 (rituximab), que elimina solo a los linfocitos B, para tratar enfermedades que se creían debidas, sobre todo, a una inflamación mediada por linfocitos T. Este tratamiento se ha mostrado eficaz en algunos pacientes con artritis reumatoide, esclerosis múltiple y una multitud de otras enfermedades autoinmunes. La eficacia de los anti-CD20 puede estar relacionada con el papel de los linfocitos B en la respuesta de los linfocitos T, en especial en la generación y mantenimiento de los linfocitos T memoria. Para eliminar los autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes se ha usado el recambio plasmático.

### *Tratamientos anticitocínicos*

Se están dirigiendo antagonistas específicos contra muchas citocinas y sus receptores implicados en la inflamación para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por linfocitos T (tabla 19-5). El primer éxito de esta clase de sustancias biológicas se obtuvo con una forma soluble del receptor para el TNF y anticuerpos anti-TNF, que se unen al TNF y lo neutralizan. Estas sustancias son muy útiles en muchos pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y enfermedades cutáneas como la psoriasis. Se han usado con éxito los anticuerpos frente al receptor para la IL-6 en ensayos para la artritis reumatoide juvenil y del adulto. Los antagonistas de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-1, la cadena p40 presente en la IL-12 y la IL-23, la IL-6, la IL-17A y muchas otras, se están utilizando o están en fase de ensayos clínicos en enfermedades inflamatorias.

### *Sustancias que inhiben las interacciones intercelulares y la migración de leucocitos*

Las sustancias que bloquean los coestimuladores B7 están aprobadas para el tratamiento de la artritis reumatoide y el

**FIGURA 19-9 Nuevos tratamientos de las enfermedades inflamatorias dirigidos contra las respuestas del linfocito T.** Se ilustran los lugares de acción de algunos fármacos recientemente obtenidos que bloquean diferentes componentes de las respuestas inmunitarias. Muchos de estos fármacos se dirigen contra las citocinas y sus receptores. La eliminación de linfocitos B mediante anti-CD20 puede reducir también las respuestas patológicas del linfocito T *(no mostrado).*

rechazo de injerto. Los anticuerpos contra las integrinas se han usado para inhibir la migración del leucocito a los tejidos, particularmente al sistema nervioso central (SNC), en la esclerosis múltiple; se describirá una complicación infrecuente pero grave del tratamiento con este anticuerpo más adelante, en la exposición de la esclerosis múltiple. Los anticuerpos contra el ligando del CD40 bloquean la activación mediada por el linfocito T de los linfocitos B y de los macrófagos y han resultado útiles en los pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal, pero algunos de los pacientes tratados han sufrido complicaciones trombóticas, en apariencia porque esta molécula se expresa en las plaquetas humanas (con una función desconocida).



### *IgG intravenosa*

Las dosis elevadas de IgG intravenosa (IVIG) tienen efectos beneficiosos en algunas enfermedades por hipersensibilidad. No está claro cómo suprime esta sustancia la inflamación inmunitaria; una posibilidad es que la IgG se una al receptor para el Fc (FcγRIIB), inhibidor situado en los macrófagos y los linfocitos B, y así atenúe las respuestas inflamatorias (v. capítulo 12). Las IVIG también pueden competir con

**TABLA 19-5 Ejemplos de antagonistas de citocinas en uso clínico o ensayos**

| Citocina o receptor abordado | Efectos biológicos predichos del antagonista | Indicaciones clínicas |
|---|---|---|
| TNF | Inhibe la migración del leucocito a las zonas de inflamación | Artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal |
| IL-1 | Inhibe la migración del leucocito a las zonas de inflamación | Síndromes autoinflamatorios raros, gota grave, artritis reumatoide |
| IL-6 y receptor de IL-6 | Inhibe la inflamación, ¿respuestas de anticuerpos? | Artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide |
| IL-17 | Inhibe el reclutamiento del leucocitos en las zonas de inflamación | Psoriasis; posiblemente artritis reumatoide (ensayos en marcha) |
| Cadena p40 de IL-12 e IL-23 | Inhibe las respuestas $T_H1$ y $T_H17$ | Enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis |
| IL-2 receptor (CD25) | Inhibe la proliferación del linfocito T mediada por la IL-2 | Rechazo agudo del injerto |
| IFN-α | Puede tener efectos múltiples sobre la diferenciación $T_H1$ y la producción de anticuerpos | Lupus eritematoso sistémico |
| IL-4/IL-13 | Inhibe la diferenciación y función de $T_H2$ y la producción de IgE | Asma |
| BAFF | Reduce la supervivencia de los linfocitos B | Lupus eritematoso sistémico |

La tabla enumera ejemplos de antagonistas contra citocinas (anticuerpos o receptores solubles) aprobados para uso clínico o en ensayos.
*IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

anticuerpos patógenos por la unión al receptor para el Fc (FcRn) neonatal, que en los adultos sirve para proteger a los anticuerpos del catabolismo (v. capítulo 5), lo que reduce la semivida de los anticuerpos patogénicos.

#### Tratamientos con linfocitos T reguladores

Se ha despertado un gran interés en la explotación de nuestro conocimiento de los linfocitos T reguladores (Treg) para tratar las enfermedades inflamatorias. Se están realizando numerosos ensayos clínicos para purificar Treg de pacientes, expandirlos y activarlos en cultivos y transferirlos de nuevo a los pacientes. Otro abordaje es tratar a los pacientes con dosis bajas de IL-2, que se espera que active y mantenga los Treg más que las células efectoras.

Se están realizando intentos de llevar a cabo tratamientos más específicos, como inducir tolerancia en los linfocitos T productores de enfermedad. La esclerosis múltiple y la diabetes del tipo 1 son dos enfermedades inmunitarias en las que se han definido los antígenos diana; en ambas se están realizando ensayos clínicos en los que se administrará el antígeno (péptidos de proteína básica de la mielina e insulina, respectivamente) a los pacientes en formas que vuelvan tolerables a los linfocitos para los antígenos. Un riesgo de muchos tratamientos que bloquean varios componentes del sistema inmunitario es que interfieran con la función normal del sistema inmunitario en su combate contra los microbios y así hagan a los sujetos proclives a las infecciones. La tolerancia específica del antígeno evita este problema, al dirigirse selectivamente contra los linfocitos causantes de la enfermedad. Estos principios generales son similares a los que apoyan el tratamiento del rechazo del trasplante (v. capítulo 17).

## ENFERMEDADES INMUNITARIAS SELECCIONADAS: PATOGENIA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

En el siguiente apartado describiremos la patogenia de enfermedades causadas por anticuerpos y linfocitos T, y la aplicación de nuevos tratamientos en estas enfermedades con el fin de ilustrar los principios expuestos antes.

### Lupus eritematoso sistémico (LES): la enfermedad mediada por inmunocomplejos prototípica

El LES es una enfermedad autoinmune crónica que cursa con recaídas y remisiones, que afecta sobre todo a mujeres, con una incidencia en EE. UU. de 1 de cada 700 entre mujeres de 20 a 60 años de edad (alrededor de 1 cada 250 mujeres de raza negra) y una relación mujer:hombre de 10:1. Las principales manifestaciones clínicas son los exantemas, la artritis y la glomerulonefritis, pero también son frecuentes la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la afectación del SNC. Se encuentran muchos autoanticuerpos diferentes en los pacientes con LES. Los más frecuentes son los anticuerpos antinucleares, particularmente contra el ADN; otros son los anticuerpos contra las ribonucleoproteínas, las histonas y antígenos nucleolares. Los inmunocomplejos formados a partir de estos autoanticuerpos y sus antígenos específicos son responsables de la glomerulonefritis, la artritis y la vasculitis, que afecta a las arterias pequeñas de todo el cuerpo. La anemia y la trombocitopenia hemolíticas se deben a autoanticuerpos contra los eritrocitos y las plaquetas, respectivamente. La principal prueba diagnóstica de la enfermedad es la presencia de anticuerpos antinucleares; los anticuerpos contra el ADN bicatenario natural son específicos del LES.

#### Patogenia del lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad compleja en la que factores génicos y ambientales contribuyen a la interrupción de la tolerancia en los linfocitos B y T autorreactivos. Entre los factores génicos está la herencia de alelos particulares del HLA. La razón de probabilidades (riesgo relativo) de los sujetos con HLA-DR2 o HLA-DR3 es de 2 a 3 y, si están presentes los dos haplotipos, la razón de probabilidades es de alrededor de 5. Se observan deficiencias génicas de las proteínas de la vía clásica del complemento, especialmente C1q, C2 o C4, en alrededor del 5% de los pacientes con LES. Las deficiencias del complemento pueden dar lugar a una eliminación defectuosa de los inmunocomplejos y de las células apoptósicas, y a un fracaso de la tolerancia del linfocito B. Se ha descrito un polimorfismo en el receptor para el Fc inhibidor llamado FcγRIIB en algunos pacientes; esto puede contribuir a un control inadecuado de la activación del linfocito B o a que no puedan atenuarse las respuestas inflamatorias en las células inmunitarias innatas. Se han detectado otros muchos genes mediante estudios de asociación pangenómicos, y en el capítulo 15 se ha considerado el papel de algunos de ellos como PTPN22. También se han identificado mutaciones en TREX1, que se exponen a continuación. Entre los factores ambientales está la exposición a la luz ultravioleta (UV). Se cree que esto lleva a la muerte apoptósica de las células y a la liberación de antígenos nucleares.

Dos observaciones han suscitado nuevas hipótesis sobre la patogenia del LES. Primera, los estudios realizados en pacientes han revelado que las células sanguíneas muestran un patrón molecular característico muy llamativo (patrón de expresión génica) que indica la exposición al IFN-α, un interferón del tipo I que producen, sobre todo, las células dendríticas plasmocitoides. Algunos estudios han revelado que las células dendríticas plasmocitoides procedentes de pacientes con LES también producen cantidades elevadas de IFN-α. Segundo, estudios realizados en modelos animales han demostrado que los receptores del tipo *toll* (TLR) que reconocen el ADN y el ARN, sobre todo el TLR9, que reconoce el ADN y el TLR7, que reconoce el ARN, desempeñan una función importante en la activación de los linfocitos B específicos frente a antígenos nucleares propios. En función de estos estudios, se ha propuesto un modelo de la patogenia del LES (fig. 19-10). Según este modelo, la irradiación UV y otros efectos ambientales perjudiciales llevan a la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células, en parte por defectos en los mecanismos de eliminación, como las proteínas del complemento y nucleasas como TRX1, da lugar a una gran carga de antígenos nucleares. Los polimorfismos en varios genes de predisposición del lupus llevan a un defecto en la capacidad de mantener la tolerancia frente a lo propio en los linfocitos B y T, debido a lo cual los linfocitos autorreactivos siguen siendo funcionales. El fracaso de la tolerancia del linfocito B puede deberse a defectos en la edición del receptor o en la eliminación de linfocitos B inmaduros en la médula ósea o en la tolerancia periférica. Los antígenos nucleares propios estimulan los linfocitos B autorreactivos que no se hicieron tolerantes y se producen anticuerpos contra los antígenos. Los complejos de antígenos y anticuerpos se unen a receptores para el Fc situados en las

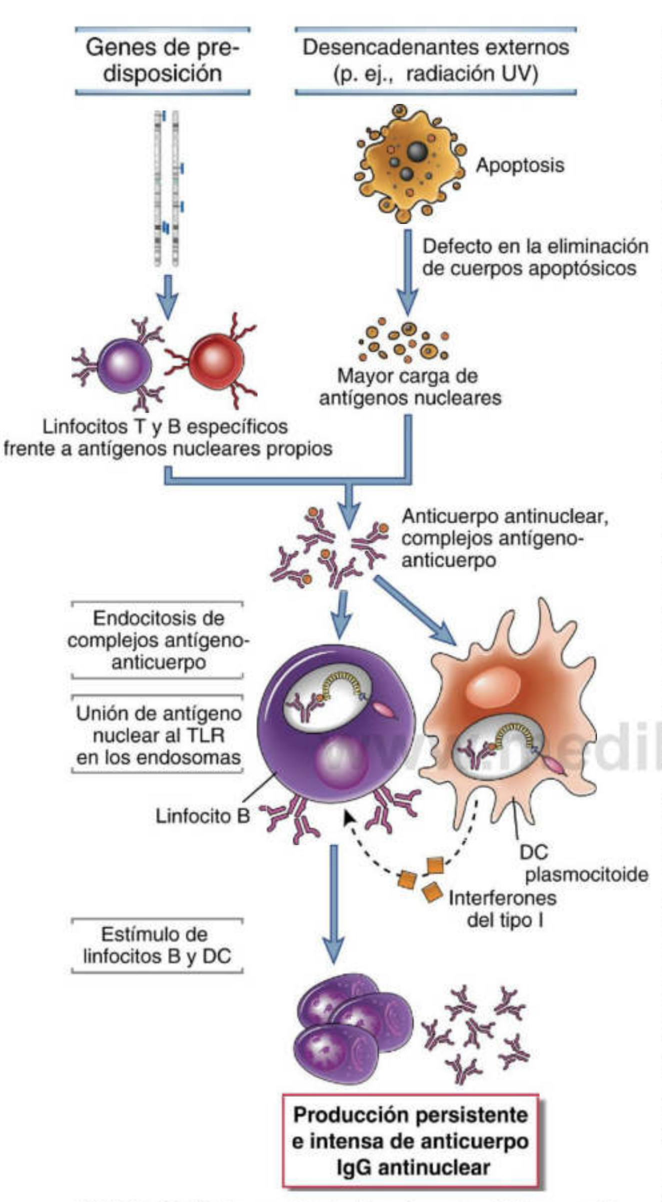



**FIGURA 19-10 Un modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES).** En este modelo hipotético, varios genes de predisposición interfieren con el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio y los desencadenantes externos provocan que los antígenos nucleares persistan. El resultado es una respuesta de anticuerpos contra los antígenos nucleares propios, que se amplifica por la activación dependiente del TLR de las células dendríticas y los linfocitos B por los ácidos nucleicos y la producción de interferones del tipo I. *DC*, célula dendrítica.

células dendríticas y al receptor para el antígeno situado en los linfocitos B, y pueden interiorizarse en los endosomas. Los ácidos nucleicos se unen al TLR endosómico y estimulan los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos y activen las células dendríticas, particularmente a las células dendríticas plasmocitoides, para producir IFN-α, que aumenta aún más la respuesta inmunitaria y causa una mayor apoptosis. El resultado neto es un ciclo de liberación del antígeno y de activación inmunitaria que lleva a la producción de autoanticuerpos de afinidad alta.

#### *Nuevos tratamientos para el lupus eritematoso sistémico*

Los recientes avances en nuestro conocimiento del LES están llevando a nuevos enfoques terapéuticos. Se están realizando ensayos clínicos para verificar la eficacia de los anticuerpos anti–IFN-α en la enfermedad, y se están considerando intentos de inhibir las señales del TLR. Se ha producido un gran interés en eliminar los linfocitos B mediante el uso de un anticuerpo contra la proteína de superficie del linfocito B CD20. Ahora se ha aprobado un anticuerpo que bloquea el factor de crecimiento del linfocito B BAFF para el tratamiento del LES. Los ensayos clínicos de la eliminación de linfocitos B usando anti-CD20 o anti-BAFF han obtenido un éxito limitado. Aunque la eliminación de linfocitos B no se ha abandonado, necesitamos nuevos abordajes terapéuticos.

### Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria que afecta a las articulaciones pequeñas y grandes de las extremidades, incluidos los dedos, las muñecas, los hombros, las rodillas y los tobillos. La enfermedad se caracteriza por una inflamación de la sinovial asociada a una destrucción del cartílago articular y del hueso, con un cuadro morfológico indicativo de una respuesta inmunitaria local. Las respuestas inmunitarias celulares y humorales pueden contribuir al desarrollo de la sinovitis. Los linfocitos $CD4^+$ $T_H1$ y $T_H17$, los linfocitos B activados, las células plasmáticas y los macrófagos, así como otras células inflamatorias, se encuentran en la sinovial inflamada, y en los casos graves puede haber folículos linfáticos bien formados con centros germinales (también llamados órganos linfáticos terciarios). Se han detectado numerosos citocinas, como la IL-1, la IL-8, el TNF, la IL-6, la IL-17 y el IFN-γ, en el líquido (articulación) sinovial. Se cree que las citocinas reclutan leucocitos cuyos productos causan lesión tisular y también activan células sinoviales residentes para que produzcan enzimas proteolíticas, como la colagenasa, que median la destrucción del cartílago, los ligamentos y los tendones de las articulaciones. La mayor actividad osteoclástica en las articulaciones contribuye a la destrucción ósea en la AR, y esto puede deberse a la producción del ligando para la citocina RANK (receptor activador del factor nuclear κB), de la familia del TNF, por los linfocitos T activados. El ligando de RANK se une a RANK, un miembro de la familia del receptor para el TNF que se expresa en precursores de osteoclastos e induce su diferenciación y activación. Entre las complicaciones sistémicas de la AR está la vasculitis, probablemente causada por inmunocomplejos, y la lesión pulmonar.

Aunque gran parte del énfasis puesto en los estudios de la AR se ha centrado en la función de los linfocitos T, los anticuerpos también pueden contribuir a la destrucción articular. Los linfocitos B activados y las células plasmáticas están presentes a menudo en la sinovial de las articulaciones afectadas. Los pacientes tienen con frecuencia anticuerpos IgM o IgG circulantes que reaccionan con las porciones Fc (y raramente el Fab) de sus propias moléculas de IgG. Estos autoanticuerpos se llaman factores reumatoides y su presencia se usa como prueba diagnóstica de la AR. Los factores reumatoides pueden participar en la formación de inmunocomplejos lesivos, pero

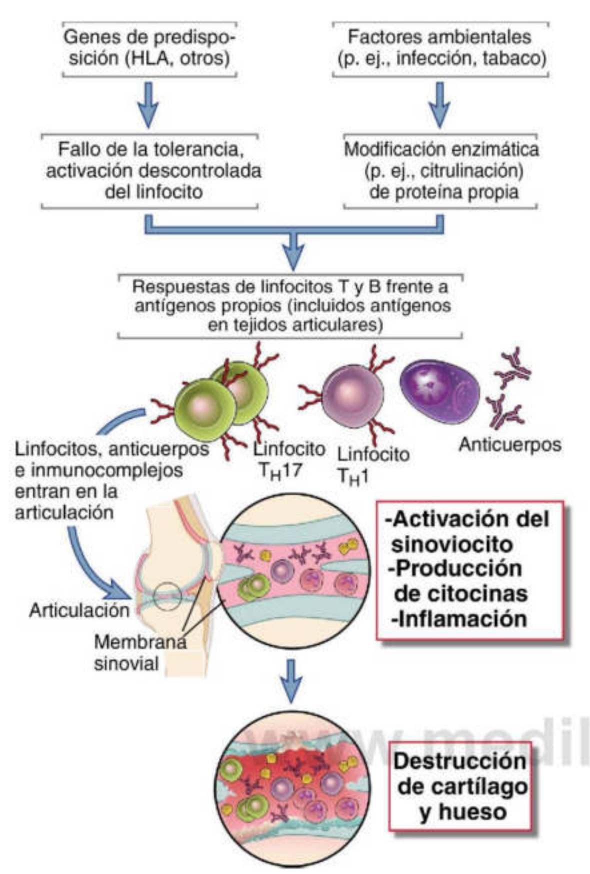



**FIGURA 19-11 Un modelo de la patogenia de la artritis reumatoide.** En función de este modelo, las proteínas citrulinadas inducidas por estímulos ambientales desencadenan respuestas de linfocitos T y de anticuerpos en sujetos con una predisposición genética. Los linfocitos T y los anticuerpos entran en las articulaciones, responden a las proteínas propias y causan una lesión tisular, sobre todo mediante la secreción de citocinas y quizás también mediante mecanismos efectores dependientes de los anticuerpos. Otras modificaciones de las proteínas diferentes a la citrulinación pueden llevar al mismo resultado.

su participación patogénica no se ha establecido. Otro tipo de anticuerpo que se ha detectado al menos en el 70% de los pacientes es específico frente a péptidos citrulinados cíclicos (CCP, del inglés *cyclic citrullinated peptides*), que derivan de ciertas proteínas que modifican en un ambiente inflamatorio la conversión enzimática de argininas en citrulinas. Estos anticuerpos anti-CCP son un marcador diagnóstico de la enfermedad y pueden participar en la lesión tisular.

### *Patogenia de la artritis reumatoide*

Como otras enfermedades autoinmunes, la AR es un trastorno complejo en el que factores génicos y ambientales contribuyen a la interrupción de la tolerancia frente a los antígenos propios. La especificidad de los linfocitos T y B patogénicos sigue sin estar clara, aunque se han identificado linfocitos T y B que reconocen péptidos citrulinados. La propensión a la AR está ligada al haplotipo HLA-DR4. Estudios de ligamiento y asociación pangenómicos han revelado un gran número de genes cuyos polimorfismos se asocian a la AR. Hay una asociación al gen que codifica una tirosina fosfatasa, PTPN22 (v. capítulo 15).

La identificación de respuestas inmunitarias anti-CCP ha suscitado nuevas ideas sobre la patogenia de la AR (fig. 19-11). Según un modelo, las lesiones ambientales, como el tabaquismo y algunas infecciones, inducen la citrulinación de proteínas propias, lo que lleva a la creación de nuevos epítopos antigénicos. En sujetos con una predisposición genética, la tolerancia frente a estos epítopos falla, lo que resulta en respuestas de linfocitos T y de anticuerpos contra las proteínas. Si estas proteínas propias modificadas también están presentes en las articulaciones, los linfocitos T y los anticuerpos las atacan. Los linfocitos $T_H17$ y quizás los $T_H1$ secretan citocinas que reclutan leucocitos en la articulación y activan las células sinoviales para que produzcan colagenasas y otras enzimas. El resultado neto es la destrucción progresiva de cartílago y hueso. La respuesta inmunitaria crónica en las articulaciones puede llevar a la formación de tejidos linfáticos terciarios en la sinovial, y estos pueden mantener y propagar la reacción inflamatoria local.

### *Nuevos tratamientos para la artritis reumatoide*

El conocimiento del papel central de los linfocitos T y de las citocinas en la enfermedad ha provocado avances notables en el tratamiento, que se ha dirigido contra moléculas específicas en función de los conocimientos científicos. Los principales entre estos tratamientos nuevos son los antagonistas del TNF, que han transformado el curso de la enfermedad en muchos pacientes de una destrucción progresiva e inexorable de las articulaciones a una inflamación crónica lenta pero tratable. Se han ideado otros diversos tratamientos dirigidos en los últimos 5 a 10 años; estos han proporcionado información sobre la patogenia de las enfermedades. El bloqueo de otras citocinas diferentes al TNF ha resultado eficaz, incluidos un anticuerpo que bloquea el receptor para la IL-6, un antagonista de la IL-1 y una pequeña molécula que inhibe las señales de JAK (un importante mediador intracelular de las señales de varios receptores para citocinas). La inhibición de la activación del linfocito T se ha conseguido mediante el bloqueo de la coestimulación B7:CD28 con CTLA4-Ig, una proteína de fusión realizada con un dominio extracelular del CTLA-4 y la porción Fc de la IgG que se une al B7 (v. capítulo 9). La eliminación de linfocitos B con anticuerpos anti-CD20 se ha mostrado también eficaz, aunque no se conocen bien los mecanismos que subyacen a este efecto.

## Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del SNC en la que subgrupos $T_H1$ y $T_H17$ de los linfocitos T $CD4^+$ reaccionan contra antígenos de la mielina propios, lo que da lugar a una inflamación del SNC con activación de macrófagos alrededor de los nervios en el encéfalo y la médula espinal, una destrucción de la mielina, alteraciones de la conducción nerviosa y deficiencias neurológicas. Es la enfermedad neurológica más frecuente de los adultos jóvenes. En el estudio anatomopatológico hay una inflamación en la sustancia blanca del SNC con una desmielinización secundaria. La esclerosis múltiple se manifiesta en la clínica por debilidad, parálisis y síntomas oculares con exacerbaciones y remisiones; los estudios de imagen del SNC indican que, en los pacientes con la enfermedad activa, es frecuente la formación de lesiones nuevas.

La enfermedad tiene su modelo en la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) en los ratones, las ratas, las cobayas y los primates no humanos, y este es uno de los modelos experimentales mejor caracterizados de enfermedad autoinmune específica de órgano mediada, sobre todo, por los linfocitos T. La EAE se induce inmunizando a animales con antígenos presentes normalmente en la mielina del SNC, como la proteína básica de la mielina, la proteína proteolipídica y la glucoproteína de la mielina del oligodendrocito, con un adyuvante que contiene micobacterias muertas con calor, lo que es necesario para provocar una respuesta fuerte del linfocito T. Alrededor de 1 a 2 semanas después de la inmunización, los animales presentan una encefalomielitis, caracterizada por infiltrados perivasculares compuestos de linfocitos y macrófagos en la sustancia blanca del SNC, seguido de desmielinización. Las lesiones neurológicas pueden ser leves y autolimitadas o crónicas y en recaídas. Estas lesiones dan lugar a una parálisis progresiva o en mejorías y remisiones. La enfermedad también puede transferirse a animales vírgenes con linfocitos T procedentes de animales enfermos. Aunque se han detectado anticuerpos contra los antígenos de la mielina en pacientes y en modelos animales, no se ha determinado su significado patogénico.

#### *Patogenia de la esclerosis múltiple*

Existen abundantes pruebas de que, en los ratones, la EAE se debe a linfocitos $CD4^+$ $T_H1$ y $T_H17$ activados específicos frente a antígenos proteínicos presentes en la mielina. Por analogía con la enfermedad experimental, también se cree que la EM se debe a linfocitos $T_H1$ y $T_H17$ específicos frente a la mielina, y estas células se han detectado en pacientes y aislado de la sangre y del SNC. Sigue siendo un enigma cómo se activan estas células. Se ha indicado que una infección, probablemente una infección vírica, activa los linfocitos T reactivos frente a la mielina propia por el fenómeno de la imitación molecular (v. capítulo 15). La tolerancia frente a lo propio puede fallar debido a la herencia de genes de predisposición. Los gemelos idénticos tienen una concordancia del 25 al 30% respecto al desarrollo de la EM, mientras que los gemelos que no son idénticos tienen una concordancia del 6%. Estas observaciones implican a factores génicos en el desarrollo de la enfermedad pero también indican que los genes solo contribuyen en parte al riesgo. Entre los polimorfismos génicos asociados a la EM está el *locus* del HLA, y el ligamiento más fuerte es con el HLA-DRB1*1501. Los estudios de asociación pangenómicos y otros análisis genómicos han revelado unas 100 variantes génicas que contribuyen al riesgo de la enfermedad; la mayoría de ellas se sitúan en genes implicados en la función inmunitaria. Hay una asociación interesante con un polimorfismo en la región no codificadora del gen de la cadena α del receptor para la IL-2, el CD25. Este polimorfismo puede alterar la generación y el mantenimiento de los linfocitos T efectores y/o reguladores. Otros estudios han indicado que el mantenimiento periférico de linfocitos T reguladores es defectuoso en los pacientes con EM, pero se desconoce cómo contribuye esto al fallo de la autotolerancia. Una vez que se activan los linfocitos T específicos frente a la mielina, migran al SNC, donde se encuentran con proteínas de la mielina y liberan citocinas que reclutan y activan macrófagos y más linfocitos T, lo que conduce a la destrucción de la mielina. Los estudios de la EAE indican que la enfermedad se propaga por el proceso conocido como **propagación del epítopo** (v. capítulo 15). La rotura tisular da lugar a la liberación de nuevos antígenos proteínicos y a la expresión de epítopos nuevos, antes secuestrados, que activan más linfocitos T autorreactivos.

#### *Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple*

La inmunoterapia para la EM, en el pasado, se apoyó en gran medida en enfoques cuya base científica aún no se comprende del todo. Entre ellas están la administración de interferón β, que puede modificar las respuestas de citocinas, y el tratamiento con un polímero aleatorio de cuatro aminoácidos, que se cree que se une a moléculas del HLA y bloquea la presentación del antígeno. No obstante, recientemente se han desarrollado varios tratamientos modificadores de la inmunidad. Uno es un anticuerpo contra la integrina VLA-4 (v. capítulo 3), que bloquea la migración del leucocito al SNC y se ha mostrado beneficioso en los pacientes. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes este tratamiento dio lugar a la reactivación de una infección por un virus JC latente que provoca una enfermedad grave y a veces mortal del SNC. Otro fármaco aprobado recientemente para tratar la EM también interfiere con la migración del leucocito. El fármaco, llamado fingolimod (FTY720), bloquea la vía de salida del linfocito T del tejido linfático mediada por la 1-fosfato de esfingosina (v. capítulo 3). En un gran subgrupo de pacientes es beneficiosa la eliminación de linfocitos B con anticuerpos anti-CD20. Estos resultados indican un papel importante de los linfocitos B, probablemente APC, en la activación de los linfocitos T patogénicos. Como se sabe que la proteína básica de la mielina (MBP) es un autoantígeno importante que es el objetivo de la respuesta inmunitaria en la EM, se ha generado una gran esperanza en que la administración de péptidos de MBP induzca una tolerancia específica frente al antígeno o genere linfocitos T reguladores específicos frente al antígeno relevante. Es también llamativo que la mayoría de los tratamientos sean eficaces al principio de la EM, que se caracteriza por la inflamación, pero no en la EM progresiva, que se caracteriza por la neurodegeneración, y es la principal causa de incapacidad permanente. Este conocimiento está conduciendo a nuevos intentos de restaurar la mielinización y reparar las neuronas y axones dañados.

### Diabetes mellitus del tipo 1

La diabetes mellitus del tipo 1, antes llamada diabetes mellitus insulinodependiente, es una enfermedad metabólica multisistémica debida a la alteración en la producción de insulina que afecta a alrededor del 0.2% de la población estadounidense, y que suele empezar a los 11 a 12 años. La incidencia de la enfermedad parece estar aumentando en Norteamérica y Europa. La enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y cetoacidosis. Las complicaciones crónicas de la diabetes del tipo 1 son la ateroesclerosis progresiva de las arterias, que puede conducir a una necrosis isquémica de las extremidades y de los órganos internos, y una obstrucción microvascular que daña la retina, los glomérulos renales y los nervios periféricos. Estos pacientes tienen una deficiencia de insulina debida a una destrucción inmunitaria de las células β productoras de insulina de los islotes de Langerhans en el páncreas, y es necesario un tratamiento sustitutivo hormonal continuo. Suele haber un largo retraso de muchos años entre el inicio de la autoinmunidad y la enfermedad clínica manifiesta porque deben destruirse el 90% o más de los islotes para que se observen manifestaciones clínicas.

#### *Patogenia de la diabetes del tipo 1*

Varios mecanismos pueden contribuir a la destrucción de la célula β, como la inflamación mediada por los linfocitos CD4+ $T_H1$ reactivos con antígenos del islote (incluida la insulina), la lisis mediada por los CTL de las células de los islotes, la producción local de citocinas (TNF e IL-1) que dañan las células de los islotes y los autoanticuerpos contra las células de los islotes. En los pocos casos en los que se han examinado las lesiones pancreáticas en los primeros estadios de la enfermedad, los islotes muestran una necrosis celular y una infiltración de linfocitos T CD4+ y CD8+. Esta lesión se llama insulitis. También se detectan en la sangre de estos pacientes autoanticuerpos contra células de los islotes y la insulina. En los niños proclives que no han presentado la diabetes (como los familiares de los pacientes), la presencia de anticuerpos contra las células de los islotes predice el desarrollo de la diabetes del tipo 1. Un modelo animal informativo de la enfermedad es el ratón diabético no obeso (NOD) que sufre diabetes espontánea. En este modelo, hay pruebas de una menor supervivencia y función de los linfocitos T reguladores, así como de una alteración de la resistencia de los linfocitos T efectores a la supresión.

Múltiples genes se asocian a la diabetes del tipo 1. Se ha prestado mucha atención a la función de los genes del HLA. Entre el 90 y el 95% de los sujetos de raza caucásica con diabetes del tipo 1 tienen el HLA-DR3, el DR4 o ambos, al contrario que alrededor del 40% de los sujetos normales, y el 40 al 50% de los pacientes son heterocigotos DR3/DR4, al contrario que el 5% de los sujetos normales. Varios genes diferentes a los del HLA también contribuyen a la enfermedad. El primero de ellos identificado es el de la insulina, con repeticiones en tándem en la región promotora asociada a la propensión a la enfermedad. El mecanismo de esta asociación se desconoce; puede relacionarse con el grado de expresión de la insulina en el timo, que determina si se eliminarán los linfocitos T específicos frente a la insulina (selección negativa) durante su maduración. Se han identificado otros polimorfismos en los pacientes y en los ratones NOD, como en los genes *IL2* y *CD25*. Las consecuencias funcionales de estos polimorfismos son desconocidas. Algunos estudios han indicado que las infecciones víricas (p. ej., por el virus de Coxsackie B4) pueden preceder al inicio de la diabetes del tipo 1, quizás al iniciar la lesión celular, lo que induce inflamación y la expresión de coestimuladores y desencadena la respuesta autoinmunitaria. Sin embargo, los datos epidemiológicos indican que las infecciones repetidas protegen contra la diabetes del tipo 1, lo que es análogo al modelo NOD. De hecho, se ha propuesto que una de las razones de la mayor incidencia de diabetes del tipo 1 en los países desarrollados es el control de las enfermedades infecciosas.

#### *Nuevos tratamientos para la diabetes del tipo 1*

Las estrategias terapéuticas nuevas de mayor interés para la diabetes del tipo 1 se centran en la inducción de tolerancia con péptidos diabetógenos procedentes de antígenos del islote (como la insulina), o la generación o administración de linfocitos T reguladores a los pacientes. Estos ensayos clínicos están en sus primeras fases.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal consiste en dos trastornos, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, en los que una inflamación mediada por linfocitos T causa una lesión intestinal. La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación crónica y una destrucción de la pared intestinal, con la formación frecuente de fístulas. En la colitis ulcerosa, las lesiones se limitan en gran medida a la mucosa y consisten en úlceras con focos subyacentes de inflamación. La patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal se describió en el capítulo 14. Los tratamientos nuevos para estas enfermedades son los anticuerpos contra el TNF y la cadena p40 de la IL-12 y la IL-23.



## RESUMEN

- Los trastornos causados por las respuestas inmunitarias anómalas se llaman enfermedades por hipersensibilidad. Las respuestas inmunitarias patológicas pueden ser respuestas autoinmunitarias dirigidas contra antígenos propios o respuestas excesivas o incontroladas frente a antígenos extraños (p. ej., microbianos).
- Las enfermedades por hipersensibilidad pueden deberse a anticuerpos que se unen a células o tejidos (hipersensibilidad de tipo II), inmunocomplejos circulantes que se depositan en los tejidos (tipo III) o linfocitos T reactivos frente a antígenos de los tejidos (tipo IV). Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas (tipo I) son la causa de las enfermedades alérgicas y se describirán en el capítulo 20.
- Los mecanismos efectores de la lesión tisular mediada por anticuerpos son la activación del complemento y la inflamación mediada por receptor para el Fc. Algunos anticuerpos producen enfermedades al interferir con funciones celulares anómalas, sin producir lesión tisular.
- Los mecanismos efectores de la lesión tisular mediada por el linfocito T son las reacciones inflamatorias inducidas por citocinas secretadas, sobre todo, por linfocitos CD4+ $T_H1$ y $T_H17$ y la lisis celular producida por los CTL. La reacción clásica mediada por linfocitos T es la hipersensibilidad de tipo retardado, inducida por la activación de linfocitos T activados previamente y por la producción de citocinas que reclutan y activan varios leucocitos, predominantemente macrófagos.
- El tratamiento actual de las enfermedades autoinmunes se dirige a reducir la activación inmunitaria y las consecuencias lesivas de la reacción autoinmune. Las sustancias empleadas comprenden las que bloquean la inflamación, como los anticuerpos contra las citocinas y las integrinas, y aquellas que bloquean la activación de los linfocitos o los destruyen. Un futuro objetivo del tratamiento es inhibir las respuestas de linfocitos específicos frente a antígenos propios e inducir su tolerancia.
- Las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la diabetes del tipo 1 ilustran muchos de los mecanismos efectores que causan la lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad y las funciones de los genes de predisposición y los factores ambientales en el desarrollo de la autoinmunidad.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Principios generales

Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130:25-35, 2007.

Nagata S, Hanayama R, Kawane K: Autoimmunity and the clearance of dead cells, *Cell* 140:619-630, 2010.

### Trastornos mediados por anticuerpos e inmunocomplejos

Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases, *Immunity* 25:383-392, 2006.

Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease, *Advances in Immunology* 92:1-69, 2006.

Jancar S, Crespo MS: Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm, *Trends in Immunology* 26:48-55, 2005.

Munoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M: The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity, *Nature Reviews Rheumatology* 6:280-289, 2010.

Plotz PH: The autoantibody repertoire: searching for order, *Nature Reviews Immunology* 3:73-78, 2003.

Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, *New England Journal of Medicine* 365:2110-2121, 2011.

### Trastornos mediados por los linfocitos T

Frohman EM, Racke MK, Raine CS: Multiple sclerosis—the plague and its pathogenesis, *New England Journal of Medicine* 354:942-955, 2006.

Klareskog L, Lundberg K, Malmstrom V: Autoimmunity in rheumatoid arthritis: citrulline immunity and beyond, *Advances in Immunology* 118:129-158, 2013.

Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J: Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies, *American Journal of Pathology* 181:8-18, 2012.

McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *New England Journal of Medicine* 365:2205-2219, 2011.

Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the $CD4^+$ T cell lineage, *Nature Immunology* 11:36-40, 2010.

### Tratamientos para enfermedades inmunitarias

Burmester GR, Feist E, Dorner T: Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Rheumatology* 10:77-88, 2014.

Faurschou M, Jayne DRW: Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases, *Annual Review of Medicine* 65:263-278, 2014.

Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR: Multiple sclerosis: prospects and promise, *Annals of Neurology* 74:317-327, 2013.

Shwab I, Nimmerjahn F: Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology* 13:176-189, 2013.

Thanou A, Merrill JT: Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind alleys, *Nature Reviews Rheumatology* 10:23-34, 2014.

CAPÍTULO

# 20

# Alergia





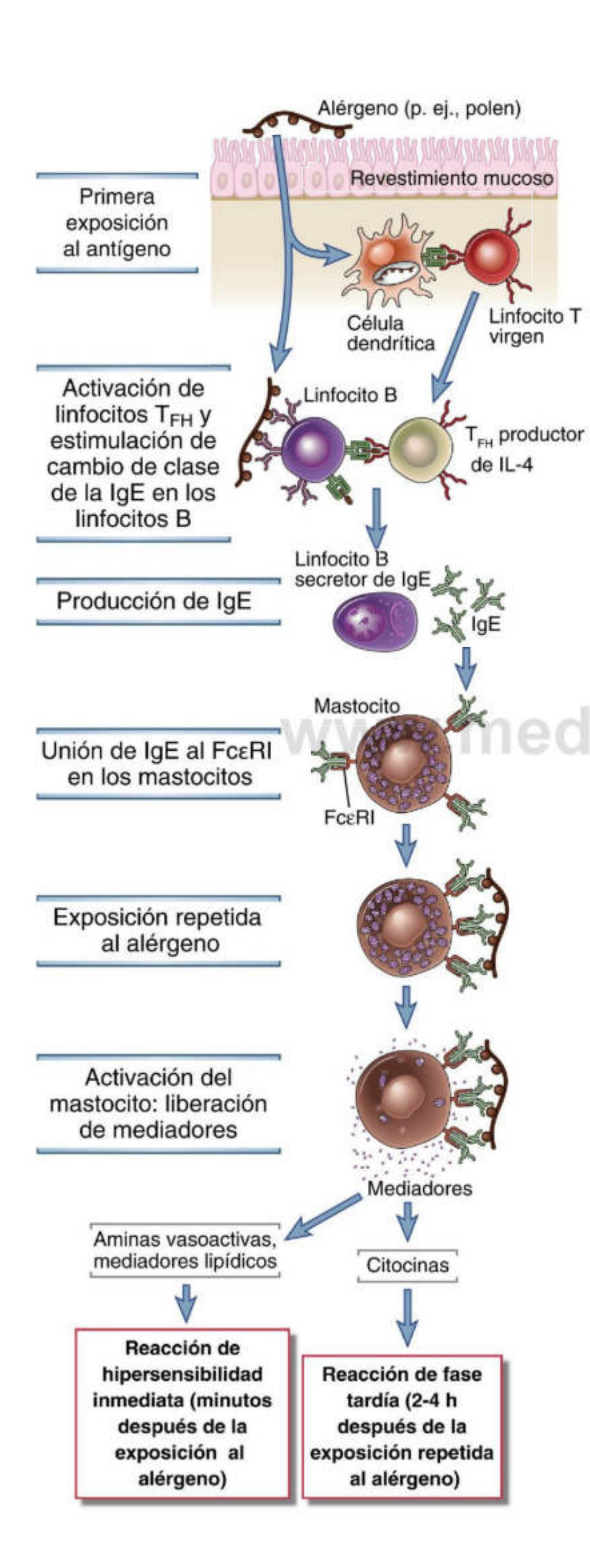
Diversas enfermedades humanas se deben a respuestas inmunitarias frente a antígenos ambientales no microbianos en las que participan linfocitos T cooperadores productores de IL-4, IL-5 e IL-13, la inmunoglobulina E (IgE), mastocitos y eosinófilos. En la fase efectora de estas respuestas, los mastocitos y los eosinófilos se activan para liberar rápidamente mediadores que aumentan la permeabilidad vascular, producen vasodilatación y contraen el músculo liso bronquial y visceral. Esta reacción se llama **hipersensibilidad inmediata,** porque comienza rápidamente, a los pocos minutos de la provocación con el antígeno (inmediata), y tiene importantes consecuencias patológicas (hipersensibilidad). Tras la respuesta inmediata, hay un componente inflamatorio de instauración más lenta llamado **reacción de fase tardía,** caracterizado por la acumulación de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos. El término *hipersensibilidad inmediata* se utiliza con frecuencia para describir las reacciones inmediata y de fase tardía combinadas. En la medicina clínica, estas reacciones se llaman **alergia** o **atopia,** y las enfermedades asociadas se llaman alérgicas, atópicas o de hipersensibilidad inmediata. Los brotes repetidos de estas reacciones pueden dar lugar a enfermedades alérgicas crónicas, con lesión y reestructuración tisular. Los antígenos que desencadenan la hipersensibilidad inmediata se llaman **alérgenos.** La mayoría de ellos son proteínas ambientales frecuentes, productos animales y sustancias químicas que pueden modificar las proteínas propias.

Aunque atopia significó en un principio «inusual», ahora sabemos que la alergia es el trastorno inmunitario más frecuente, y que afecta a casi el 20% de todos los sujetos en EE. UU. y Europa, y su prevalencia está aumentando en todo el mundo. Este capítulo se centra en las reacciones inmunitarias que subyacen a las enfermedades alérgicas. Describiremos la secuencia de acontecimientos que conduce a la activación del mastocito y las funciones de varios mediadores en la hipersensibilidad inmediata. Después describiremos algunos síndromes clínicos asociados a las reacciones dependientes de la IgE y del mastocito, y los principios del tratamiento de estas enfermedades. Concluiremos con una exposición de la función fisiológica de las reacciones inmunitarias mediadas por la IgE en la defensa del anfitrión.

## GENERALIDADES DE LAS REACCIONES INMUNITARIAS DEPENDIENTES DE LA IgE

Todas las reacciones alérgicas comparten características comunes, aunque los tipos de antígenos que las desencadenan y sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas difieren mucho.

- ***La principal característica de las enfermedades alérgicas es la producción de anticuerpos IgE, que dependen de la activación de los linfocitos T cooperadores productores de IL-4.*** Mientras que los sujetos sanos no responden o tienen respuestas de




linfocitos T y de anticuerpos inocuas frente a antígenos ambientales frecuentes, los sujetos atópicos presentan fuertes respuestas de los linfocitos T cooperadores productores de IL-4 y producen IgE al exponerse a estas sustancias alergénicas.

- ***La secuencia típica de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata consiste en la exposición a un antígeno, la activación de los linfocitos (linfocitos $T_H2$, linfocitos T cooperadores foliculares [$T_{FH}$] productores de IL-4 y linfocitos B) específicos frente al antígeno, la producción de anticuerpos IgE, la unión del anticuerpo a receptores para la Fc de los mastocitos y la activación de los mastocitos por la reexposición al antígeno, lo que provoca la liberación de mediadores de los mastocitos y la posterior reacción patológica*** (fig. 20-1). La unión de la IgE a los mastocitos también se llama **sensibilización,** porque los mastocitos cubiertos de IgE están listos para activarse ante el encuentro con el antígeno (es decir, son sensibles al antígeno). Describiremos cada uno de estos pasos en los siguientes apartados.
- ***La alergia es la enfermedad prototípica mediada por los linfocitos $T_H2$. Muchos de los primeros acontecimientos y características anatomopatológicas de la reacción son desencadenados por las citocinas $T_H2$, que pueden producir los linfocitos $T_{FH}$ en los órganos linfáticos, y por los linfocitos $T_H2$ clásicos en los tejidos.*** Esto contrasta con la hipersensibilidad de tipo retardado, que es en gran medida una reacción inmunitaria mediada por los linfocitos $T_H1$.
- ***Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la alergia consisten en varias reacciones vasculares y del músculo liso que aparecen rápidamente tras la exposición repetida al alérgeno (hipersensibilidad inmediata) y una reacción inflamatoria de fase tardía retardada.*** Todas estas reacciones puede desencadenarlas la activación del mastocito mediada por la IgE, pero diferentes mediadores son responsables de las reacciones inmediata y tardía. Como los mastocitos están en los tejidos conjuntivos y debajo del epitelio, estos tejidos son los lugares más frecuentes de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Algunas reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden desencadenarlas estímulos que no son inmunitarios, como el ejercicio y la exposición al frío. Tales estímulos inducen la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores sin la exposición al antígeno ni la producción de IgE. Se dice que tales reacciones no son atópicas.
- ***Las reacciones alérgicas se manifiestan de diferentes formas, dependiendo de los tejidos afectados, como los exantemas cutáneos, la congestión sinusal, la constricción bronquial, el dolor abdominal, la diarrea y el choque sistémico.*** En la forma sistémica más extrema, llamada **anafilaxia,** los mediadores derivados del mastocito pueden constreñir las vías respiratorias hasta el punto de la asfixia y producir un colapso cardiovascular que lleve a la muerte. (El término *anafilaxia* se acuñó para indicar que los anticuerpos, especialmente los anticuerpos IgE, podían conferir lo opuesto a la protección [profilaxis] en un sujeto desafortunado.) Volveremos a la patogenia de estas reacciones más adelante en este capítulo.

**FIGURA 20-1 Secuencia de acontecimientos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.** Las enfermedades por hipersensibilidad inmediata las inicia la introducción de un alérgeno, que estimula las respuestas de linfocitos T cooperadores productores de IL-4 y la síntesis de IgE. La IgE sensibiliza a los mastocitos al unirse a los FcεRI, y la exposición posterior al alérgeno activa los mastocitos para que secreten los mediadores, que son responsables de las reacciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata.

- ***El desarrollo de las enfermedades alérgicas es el resultado de interacciones complejas y poco entendidas entre los genes y el ambiente.*** Hay una predisposición genética para el desarrollo de la alergia, y los familiares de los sujetos alérgicos tienen más probabilidades de sufrir alergia que las personas no emparentadas con ellos, incluso cuando no compartan los mismos ambientes. Se han identificado muchos genes de predisposición que expondremos más adelante en este capítulo. Varios factores ambientales, especialmente en las sociedades industrializadas, incluidas la presencia de alérgenos y la exposición a los microbios, ejercen una profunda influencia sobre la tendencia a sufrir alergia.

Con esta introducción, procederemos a describir los pasos en el desarrollo y las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

## PRODUCCIÓN DE IgE

***Los sujetos atópicos producen cantidades elevadas de IgE en respuesta a alérgenos ambientales, mientras que los sujetos normales producen generalmente otros isotipos de Ig, como la IgM y la IgG, y solo pequeñas cantidades de IgE.*** La cantidad de IgE sintetizada depende de la propensión de un sujeto a generar linfocitos T cooperadores específicos frente a alérgenos que produzcan IL-4 e IL-13, porque estas citocinas estimulan el cambio de clase de anticuerpo en el linfocito B a la IgE. El desarrollo de respuestas de linfocitos T que expresan IL-4 e IL-13 frente a antígenos particulares puede estar influido por diversos factores, como los genes heredados, la naturaleza de los antígenos y la historia de la exposición al antígeno.

***El anticuerpo IgE es responsable de la sensibilización de los mastocitos y proporciona el reconocimiento del antígeno en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.*** La IgE es el isotipo de anticuerpo que contiene la cadena pesada ε (v. capítulo 5). Esta se une a los receptores para el Fc situados en los mastocitos y los activa.

### Naturaleza de los alérgenos

***Los antígenos que desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgenos) son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas.*** Los alérgenos típicos son proteínas del polen, los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de los animales, los alimentos y sustancias químicas, como el antibiótico penicilina. No se sabe por qué algunos antígenos inducen fuertes respuestas de linfocitos T cooperadores productores de IL-4 y reacciones alérgicas mientras que otros no. Dos importantes características de los alérgenos son que los sujetos se exponen a ellos de forma repetida y que, al contrario que los microbios, no estimulan generalmente las respuestas inmunitarias innatas que se asocian a la secreción por el macrófago y la célula dendrítica de citocinas inductoras de $T_H1$ y $T_H17$. La activación crónica o repetida del linfocito sin una inmunidad innata fuerte puede llevar a los linfocitos T CD4$^+$ preferiblemente hacia la vía $T_H2$ (v. capítulo 10).

La alergenicidad de un antígeno puede residir también en su naturaleza química. Aunque ninguna característica estructural de las proteínas puede predecir de forma definitiva si serán alergénicas, algunas características son típicas de muchos alérgenos frecuentes. Entre estas características están la masa molecular de baja a media (5 a 70 kDa), la estabilidad, la glucosilación y la elevada solubilidad en los líquidos corporales. Las respuestas anafilácticas a los alimentos suelen inducirlas proteínas pequeñas muy glucosiladas. Estas características estructurales protegen probablemente a los antígenos de su desnaturalización y degradación en el tubo digestivo y les permiten absorberse intactas. Es curioso que muchos alérgenos, como la cisteína proteasa del ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y la fosfolipasa $A_2$ del veneno de las abejas, sean enzimas, pero se desconoce la importancia de la actividad enzimática en el desencadenamiento de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Como las reacciones de hipersensibilidad inmediata dependen de los linfocitos T CD4$^+$, los antígenos independientes de los linfocitos T, como los polisacáridos, no pueden desencadenar estas reacciones a no ser que se unan a proteínas. Algunas sustancias no proteínicas, como el antibiótico penicilina, desencadenan a menudo fuertes respuestas IgE. Estos fármacos reaccionan químicamente con aminoácidos de proteínas propias para formar conjugados hapteno-transportador, que inducen respuestas de linfocitos T cooperadores productores de IL-4 y la producción de IgE.

La evolución natural de la exposición al antígeno es un determinante importante de la cantidad de anticuerpos IgE específicos producidos. Es necesaria la exposición repetida a un antígeno particular para el desarrollo de una reacción alérgica frente a ese antígeno, porque el cambio al isotipo IgE y la sensibilización de los mastocitos con la IgE deben producirse antes de que ocurra la reacción de hipersensibilidad inmediata a un antígeno. Los sujetos con rinitis o asma alérgicas obtienen a menudo alivio con un cambio geográfico de residencia con un cambio en los pólenes de la zona, aunque los antígenos ambientales de la nueva residencia pueden provocar un retorno final de los síntomas. Un ejemplo llamativo de la importancia de la exposición repetida a un antígeno en las enfermedades alérgicas se observa en los casos de picaduras de abeja. Las proteínas de los venenos del insecto no suelen producir ningún problema en el primer encuentro, porque un sujeto atópico no tiene anticuerpos IgE específicos preexistentes. Sin embargo, puede producirse una respuesta IgE después de un único encuentro con el antígeno, y una segunda picadura de un insecto de la misma especie ¡puede inducir una anafilaxia mortal! De una forma análoga, las exposiciones a pequeñas cantidades de cacahuetes pueden desencadenar reacciones mortales en sujetos que ya estaban sensibilizados.

### Activación de los linfocitos T cooperadores productores de IL-4

***En las enfermedades alérgicas, los linfocitos $T_{FH}$ son necesarios para la diferenciación de los linfocitos B productores de IgE, y los linfocitos $T_H2$ desempeñan una función central en la reacción inflamatoria en los tejidos.*** Es probable que las células dendríticas del epitelio a través del cual entran los alérgenos capturen los antígenos, los transporten a los ganglios linfáticos de drenaje, los procesen y presenten los péptidos a los linfocitos T vírgenes CD4$^+$. Los linfocitos T se diferencian entonces en linfocitos $T_H2$ o en linfocitos T cooperadores foliculares ($T_{FH}$), que secretan citocinas $T_H2$. Los principales factores que estimulan el desarrollo del subgrupo $T_H2$ son las citocinas, especialmente la IL-4, que pueden producir varios tipos celulares (v. capítulo 10). Además, la linfopoyetina estromal tímica, una citocina secretada por las células epiteliales de la piel, el intestino y los pulmones, potencia la capacidad de las células dendríticas tisulares y las células linfocíticas innatas de promover la diferenciación $T_H2$. Las señales para la diferenciación de los linfocitos $T_{FH}$ productores de IL-4 se conocen peor, pero probablemente sean similares a las señales de la diferenciación $T_H2$.

Los linfocitos $T_H2$ diferenciados migran a los tejidos en que hay una exposición al alérgeno, donde contribuyen a la fase efectora inflamatoria de las reacciones alérgicas, que se describirá más adelante. Los linfocitos $T_{FH}$ permanecen, no obstante, en los órganos linfáticos, donde ayudan a los linfocitos B.

### Activación de los linfocitos B y cambio a la IgE

Los linfocitos B específicos frente a los alérgenos se activan por los linfocitos $T_{FH}$ presentes en los órganos linfáticos, como en las respuestas del linfocito B dependientes del linfocito T (v. capítulo 12). En respuesta al ligando del CD40 y las citocinas, sobre todo la IL-4 y posiblemente la IL-13, producidas por estos linfocitos T cooperadores, los linfocitos B sufren un cambio de isotipo de cadena pesada y producen IgE. La IgE circula como un anticuerpo bivalente y está normalmente presente en el plasma en una concentración menor de 1 μg/ml. En los trastornos patológicos como las infecciones por helmintos y la atopia acentuada, esta concentración puede elevarse a más de 1,000 μg/ml. La IgE específica frente al alérgeno producida por los plasmoblastos y las células plasmáticas entra en la circulación y se une a los receptores para la Fc de los mastocitos tisulares, de modo que estas células se sensibilizan y se preparan para reaccionar a un encuentro posterior con el alérgeno. Los basófilos circulantes también son capaces de ligar la IgE.

## PAPEL DE LOS LINFOCITOS $T_H2$, LOS MASTOCITOS, LOS BASÓFILOS Y LOS EOSINÓFILOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS



***Los linfocitos $T_H2$, los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos son las principales células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de las enfermedades alérgicas.*** Aunque cada uno de estos tipos celulares tiene características únicas, los cuatro secretan mediadores de las reacciones alérgicas. Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos, a diferencia de los linfocitos $T_H2$, tienen gránulos citoplásmicos que contienen aminas y enzimas preformadas, y los tres tipos celulares producen mediadores lipídicos y citocinas que inducen la inflamación (tabla 20-1). Los linfocitos $T_H2$ contribuyen a la inflamación secretando citocinas. En este apartado expondremos los papeles de estos tipos de células en las reacciones alérgicas.

### Papel de los linfocitos $T_H2$ y de las células linfocíticas innatas en las enfermedades alérgicas

***Los linfocitos $T_H2$ secretan citocinas, incluidas las IL-4, la IL-5 y la IL-13, que actúan en combinación con los mastocitos y los eosinófilos para promover respuestas inflamatorias a los alérgenos dentro de los tejidos.*** En el capítulo 10 se expusieron las propiedades generales de los linfocitos $T_H2$ y las señales que dirigen su diferenciación a partir de los linfocitos T vírgenes. La IL-4 secretada por los linfocitos $T_H2$ induce la expresión del VCAM-1 endotelial que promueve el reclutamiento de eosinófilos y otros linfocitos $T_H2$ en los tejidos. La IL-5 secretada por los linfocitos $T_H2$ activa a los eosinófilos. La IL-13 estimula a las células epiteliales (p. ej., en las vías respiratorias) para que secreten cantidades aumentadas de moco, y la producción excesiva de moco es también una característica frecuente de estas reacciones. Los linfocitos $T_H2$ también contribuyen a la inflamación de la reacción de fase tardía, que se describirá más adelante.

Compatible con el papel central de los linfocitos $T_H2$ en la hipersensibilidad inmediata, se encuentran mayores cantidades de linfocitos T secretores de IL-4 específicos frente al alérgeno en la sangre de los sujetos atópicos que en la de las personas no atópicas. En los pacientes atópicos, los linfocitos T específicos frente al alérgeno también producen más IL-4 por célula que en los sujetos normales. En los modelos animales puede inducirse una enfermedad que recuerda al asma humana generando linfocitos $T_H2$ específicos frente a un antígeno inhalado o mediante la transferencia adoptiva de estas células a ratones vírgenes. Se encuentra una acumulación de linfocitos $T_H2$ en las zonas de piel y mucosa bronquial en que se producen reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Las células linfocíticas innatas del grupo 2 también secretan IL-5 e IL-13 (v. capítulo 4), y los modelos animales han demostrado que las citocinas derivadas de estas células contribuyen a la inflamación alérgica de la vía respiratoria.

### Propiedades de los mastocitos y los basófilos

Todos los mastocitos derivan de progenitores de la médula ósea. Normalmente no se encuentran mastocitos maduros en la circulación. Los progenitores migran a los tejidos periféricos en forma de células inmaduras y allí se diferencian en respuesta a señales bioquímicas ambientales locales, incluido el factor de célula troncal por las células tisulares, que se une al receptor c-Kit situado en el progenitor del mastocito. Los mastocitos maduros se encuentran por todo el cuerpo, sobre todo

**TABLA 20-1 Propiedades de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos**

| Característica | Mastocitos | Basófilos | Eosinófilos |
|---|---|---|---|
| Principal lugar de maduración | Tejido conjuntivo | Médula ósea | Médula ósea |
| Principales células en la circulación | No | Sí (0.5% de leucocitos sanguíneos) | Sí (~2% de leucocitos sanguíneos) |
| Células maduras reclutadas en los tejidos de la circulación | No | Sí | Sí |
| Células maduras que residen en el tejido conjuntivo | Sí | No | Sí |
| Capacidad proliferativa de células maduras | Sí | No | No |
| Vida | Semanas a meses | Días | Días a semanas |
| Principal factor de desarrollo (citocina) | Factor de célula troncal, IL-3 | IL-3 | IL-5 |
| Expresión de FcεRI | Cantidades altas | Cantidades altas | Cantidades bajas (función poco clara) |
| Principal contenido de los gránulos | Histamina, heparina y/o sulfato de condroitina, proteasas | Histamina, sulfato de condroitina, proteasa | Proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo, peroxidasas, hidrolasas, lisofosfolipasa |

*FcεRI*, receptor para el Fcε del tipo I; *IL*, interleucina.

**FIGURA 20-2 Morfología de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos.** Se presentan microfotografías de mastocitos dérmicos perivasculares (**A,** *flechas*), un basófilo de la sangre periférica **(B)** y un eosinófilo de la sangre periférica **(C)** teñidos con Wright-Giemsa. Observe los gránulos citoplásmicos característicos teñidos de azul del basófilo y la tinción roja de los gránulos citoplásmicos del eosinófilo. *(**A,** por cortesía del Dr. George Murphy. **B** y **C,** por cortesía del Dr. Jonathan Hecht, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

cerca de los vasos sanguíneos (fig. 20-2, *A*) y los nervios, y por debajo del epitelio. También están presentes en los órganos linfáticos. Los mastocitos humanos tienen una forma variable y núcleos redondos, y el citoplasma contiene gránulos rodeados de membrana y cuerpos lipídicos. Los gránulos contienen proteoglucanos ácidos que se unen a pigmentos básicos.

***Los mastocitos activados secretan varios mediadores responsables de las manifestaciones de las reacciones alérgicas*** (tabla 20-2). Entre ellas están sustancias que se almacenan en los gránulos y se liberan rápidamente tras la activación y otros que se sintetizan después de la activación. La producción y las acciones de estos mediadores se describirán más adelante.

Se han descrito dos subgrupos principales de mastocitos, uno se encuentra en la mucosa del tubo digestivo y el otro en los tejidos conjuntivos. Los mastocitos mucosos tienen sulfato de condroitina y triptasa abundantes, y poca histamina, en sus

**TABLA 20-2 Mediadores producidos por los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos**



| Tipo celular | Categoría del mediador | Mediador | Función y efectos patológicos |
|---|---|---|---|
| **Mastocitos y basófilos** | | | |
| | Almacenados en gránulos citoplásmicos preformados | Histamina | Aumenta la permeabilidad vascular; estimula la contracción de la célula muscular lisa |
| | | Enzimas: proteasas neutras (triptasa y/o quimasa), hidrolasas ácidas, catepsina G, carboxipeptidasa | Degrada las estructuras microbianas; lesión tisular y reestructuración |
| | Principales mediadores lipídicos producidos tras la activación | Prostaglandina $D_2$ | Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxia del leucocito |
| | | Leucotrienos $C_4$, $D_4$, $E_4$ | Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular |
| | | Factor activador de la plaqueta | Vasodilatación; aumento de la permeabilidad vascular; adhesión del leucocito, quimiotaxia, desgranulación, estallido oxidativo |
| | Citocinas producidas tras la activación | IL-3 | Proliferación del mastocito |
| | | TNF, MIP-1$\alpha$ | Inflamación/reacción de fase tardía |
| | | IL-4, IL-13 | Producción de IgE; secreción de moco |
| | | IL-5 | Producción y activación del eosinófilo |
| **Eosinófilos** | | | |
| | Almacenados en gránulos citoplásmicos preformados | Proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo | Tóxico para helmintos, bacterias, y células del anfitrión |
| | | Peroxidasa del eosinófilo, hidrolasas lisosómicas, lisofosfolipasa | Degrada las paredes celulares de helmintos y protozoos; lesión tisular y reestructuración |
| | Principales mediadores lipídicos producidos tras la activación | Leucotrienos $C_4$, $D_4$, $E_4$ | Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular |
| | Citocinas producidas tras la activación | IL-3, IL-5, GM-CSF | Producción y activación de eosinófilos |
| | | IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1$\alpha$, eotaxina | Quimiotaxia de leucocitos |

*GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos; *IL,* interleucina; *MIP-1α,* proteína inflamatoria del monocito 1α; *RANTES,* expresada y secretada por el linfocito T normal y regulada por la activación; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

gránulos, y en los seres humanos se encuentran en la mucosa intestinal y en los espacios alveolares en el pulmón. Los mastocitos del tejido conjuntivo tienen abundante heparina y proteasas neutras en sus gránulos, producen grandes cantidades de histamina y se encuentran en la piel y en la submucosa intestinal. Los mastocitos mucosos necesitan a los linfocitos T para su desarrollo, mientras que los mastocitos del tejido conjuntivo no. Las localizaciones, el contenido de los gránulos y la dependencia relativa del linfocito T de las diferentes poblaciones mastocíticas indican que cada una puede ser importante en un grupo diferente de procesos morbosos. Es probable que los mastocitos del tipo mucoso participen en las enfermedades por hipersensibilidad inmediata dependientes del linfocito T y de la IgE que afectan a las vías respiratorias, como el asma bronquial, y otros tejidos mucosos. Por el contrario, los mastocitos del tipo tejido conjuntivo median reacciones de hipersensibilidad inmediata en la piel. Aunque la idea de estos subgrupos ha proporcionado una infraestructura útil para el estudio de los mastocitos, está claro que las poblaciones no son fijas ni son siempre claramente separables.

***Los basófilos son granulocitos sanguíneos con similitudes estructurales y funcionales con los mastocitos.*** Como otros granulocitos, los basófilos derivan de progenitores de la médula ósea (una línea diferente a la de los mastocitos), maduran en la médula ósea y circulan en la sangre (fig. 20-2, *B*). Los basófilos constituyen menos del 1% de los leucocitos sanguíneos. Aunque normalmente no están en los tejidos, los basófilos pueden reclutarse en algunas zonas inflamatorias. Los basófilos contienen gránulos que se unen a pigmentos básicos y son capaces de sintetizar muchos de los mismos mediadores que los mastocitos (v. tabla 20-2). Como los mastocitos, los basófilos expresan FcεRI, se unen a la IgE y pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE. Por tanto, los basófilos reclutados en los tejidos donde está presente el antígeno pueden contribuir a las reacciones de hipersensibilidad inmediata.



## Unión de la IgE a los mastocitos y los basófilos: el receptor para el Fcε

***Los mastocitos y los basófilos expresan un receptor de afinidad alta para el Fc específico de las cadenas pesadas ε, llamado FcεRI, que se une a la IgE.*** La IgE, como todos los demás anticuerpos, la sintetizan exclusivamente los linfocitos B, aunque la IgE funciona como un receptor para el antígeno en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Esta función se logra por la unión de la IgE al FcεRI situado en estas células. La afinidad de la FcεRI por la IgE es muy alta (constante de disociación [$K_d$] de alrededor de $1 \times 10^{-10}$ M), mucho mayor que la de cualquier otro receptor para la Fc por su anticuerpo. Por tanto, la concentración sérica normal de IgE, aunque baja en comparación con la de otros isotipos de Ig (menor de $5 \times 10^{-10}$ M), es suficiente para permitir la ocupación de los receptores FcεRI. Además de los mastocitos y los basófilos, el FcεRI se ha detectado en los eosinófilos, las células de Langerhans epidérmicas, algunos macrófagos dérmicos y los monocitos activados. La función del receptor en muchas de estas células no se ha establecido.

***Cada molécula de FcεRI está compuesta de una cadena α que se une a la región Fc de la IgE, y de una cadena β y dos cadenas γ que son responsables del envío de las señales*** (fig. 20-3). La porción amino terminal extracelular de la cadena α comprende dos dominios similares a la Ig que forman el lugar de unión para la IgE. La cadena β del FcεRI contiene una sola estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario (ITAM) en el dominio carboxilo terminal citoplásmico. Las dos cadenas polipeptídicas γ idénticas están unidas por un enlace disulfuro y son homólogas a la cadena ζ del complejo receptor del linfocito T para el antígeno (v. capítulo 7). La porción citoplásmica de cada cadena γ contiene un ITAM. La misma cadena γ sirve de subunidad transmisora de señales para el FcγRI, el FcγRIIIA y el FcαR, y se llama cadena γ del FcR (v. capítulo 13). La fosforilación de las tirosinas de la ITAM de las cadenas β y γ inicia la cascada de señales en el receptor requerida para la activación del mastocito, que se describirá a continuación. El FcεRI de los eosinófilos y otros diversos tipos celulares carece de la cadena β, de forma que las señales están mediadas solo por las cadenas γ en estas células.

La importancia del FcεRI en las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por la IgE se ha demostrado en ratones con los genes de la cadena α del FcεRI inactivados. Cuando estos ratones reciben inyecciones intravenosas de IgE específica frente a un antígeno conocido seguidas de ese antígeno, no se produce la anafilaxia o es leve, mientras que produce una reacción grave en los ratones no mutados tratados de la misma forma. La IgE aumenta la expresión de FcεRI en la superficie de los mastocitos y los basófilos, con lo que proporciona un mecanismo de amplificación de las reacciones mediadas por la IgE.

Otro receptor para la IgE, llamado FcεRII, también conocido como CD23, es una proteína relacionada con las lectinas del tipo C de los mamíferos cuya afinidad por la IgE es mucho menor que la del FcεRI. Se desconoce la función biológica del FcεRII.

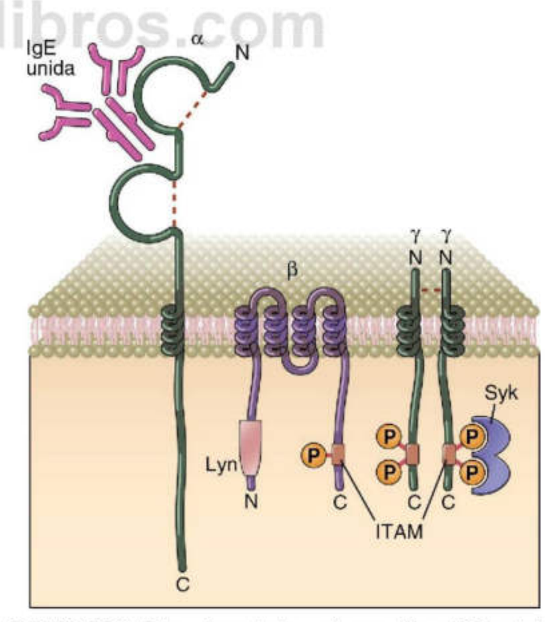



**FIGURA 20-3 Estructura de la cadena polipeptídica del receptor para el Fc de la IgE de afinidad alta (FcεRI).** La IgE (no dibujada a escala) se une a dominios similares a la Ig de la cadena α. La cadena β y las cadenas γ median la transducción de señales. Los ITAM en la región citoplásmica de las cadenas β y γ son similares a los que se encuentran en el complejo receptor del linfocito T (v. fig. 7-5). Lyn y Syk son tirosina cinasas que se unen a las cadenas β y γ y participan en la transducción de señales. En el capítulo 12 se muestra un modelo estructural del FcεRI.

## Activación de los mastocitos

***Los mastocitos se activan por el entrecruzamiento de moléculas de FcεRI, lo que ocurre por la unión de antígenos multivalentes a las moléculas de IgE unidas a los receptores para el Fc*** (fig. 20-4). En un sujeto alérgico a un antígeno particular, una gran proporción de la IgE unida al FcεRI en la superficie de los mastocitos es específica frente a ese antígeno. La exposición al antígeno entrecruzará suficientes moléculas de IgE como para activar al mastocito. Por el contrario, en los sujetos no atópicos, las moléculas de IgE unidas a los mastocitos son específicas frente a muchos antígenos diferentes, todos los cuales pueden haber inducido una producción baja de IgE. Por tanto, ningún antígeno aislado entrecruzará suficientes moléculas de IgE como para activar el mastocito.

Mastocito en reposo cubierto de IgE
Mastocito activado por el antígeno
A
IgE
FcεRI
B
IgE y FcεRI entrecruzados por el antígeno
Histamina y mediadores lipídicos
Citocinas
Respuesta vascular y del músculo liso: reacción inmediata
Inflamación: reacción de fase tardía
C
D
E
F

**FIGURA 20-4 Activación del mastocito.** La unión del antígeno a la IgE entrecruza las moléculas de FcεRI situadas en los mastocitos, lo que induce la liberación de mediadores que causan la reacción de hipersensibilidad **(A, B)**. Otros estímulos, como el fragmento del complemento C5a, también pueden activar los mastocitos. Se muestra una microfotografía óptica de un mastocito en reposo con abundantes gránulos citoplásmicos que se tiñen de púrpura en **C.** Estos gránulos también se observan en la microfotografía electrónica de un mastocito en reposo mostrado en **E.** Por el contrario, se muestran los gránulos vaciados de un mastocito activado en la microfotografía óptica **(D)** y la microfotografía electrónica **(F).** *(Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

***La activación de los mastocitos da lugar a tres tipos de respuestas biológicas: la secreción del contenido preformado del gránulo por exocitosis (desgranulación), la síntesis y secreción de mediadores lipídicos, y la síntesis y secreción de citocinas.*** Las cascadas de transmisión de señales iniciadas por el entrecruzamiento del FcεRI mediado por el alérgeno son similares a los acontecimientos proximales transmisores de señales inducidos por la unión del antígeno a los linfocitos (fig. 20-5; v. capítulo 7). La tirosina cinasa Lyn se asocia de forma constitutiva a la cola citoplásmica de la cadena β del FcεRI. Al entrecruzar el antígeno a las moléculas de FcεRI, la tirosina cinasa Lyn fosforila a la ITAM en los dominios citoplásmicos de las cadenas β y γ del FcεRI. Después se recluta la tirosina cinasa Syk en la ITAM de la cadena γ, se activa y fosforila y activa otras proteínas de la cascada de señales, incluidas varias moléculas adaptadoras y enzimas que participan en la formación de complejos transmisores de señales formados por múltiples componentes, como se ha descrito en los linfocitos T. El ligador para la activación de los linfocitos T (LAT, del inglés *linker for activation of T cells*) es una de las proteínas adaptadoras necesarias para la activación del mastocito y una de las enzimas reclutadas por LAT es la fosfolipasa Cγ (PLCγ) específica del fosfatidilinositol. Una vez unido al LAT, la PLCγ se fosforila y cataliza la escisión del difosfato de fosfatidilinositol para obtener trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG) (v. capítulo 7). El IP3 eleva las concentraciones plasmáticas de calcio y el DAG activa la proteína cinasa C (PKC). Otra vía de activación de la PKC en los mastocitos tiene que ver con la tirosina cinasa Fyn, que fosforila a la proteína adaptadora llamada proteína 2 similar a la carpeta asociada a Grb 2 (Gab2, del inglés *Grb-2–associated binder-like protein 2*), que, a su vez, se une a la fosfoinosítido 3-cinasa, lo que conduce a la activación de la PKC.

Estas señales conducen a tres respuestas principales:

- ***Desgranulación.*** La PKC activada fosforila la cadena ligera de la miosina de los complejos de actina-miosina localizados por debajo de la membrana plasmática, lo que desmonta el complejo. Esto permite que los gránulos citoplásmicos entren en contacto con la membrana plasmática. La membrana del gránulo del mastocito se fusiona entonces con la membrana plasmática, un proceso mediado por miembros de la familia de proteínas SNARE, que participan en muchos otros acontecimientos en la fusión de la membrana. Diferentes proteínas SNARE presentes en el gránulo y las membranas plasmáticas interactúan para formar un complejo multimérico que cataliza la fusión. La formación de complejos SNARE está regulada por varias moléculas accesorias, como las guanosina trifosfatasas Rab3, y las cinasas y fosfatasas asociadas a Rab. En los mastocitos en reposo, estas moléculas reguladoras inhiben la fusión de la membrana del mastocito con la membrana plasmática. Tras el entrecruzamiento del FcεRI, el aumento resultante de las concentraciones citoplásmicas de calcio y la activación de la PKC bloquean las funciones reguladoras de las moléculas accesorias. Además, proteínas detectoras del calcio responden a las concentraciones elevadas del calcio promoviendo la formación del complejo SNARE y la fusión de la membrana. Tras la fusión de la membrana, el contenido de los gránulos del mastocito se libera al ambiente extracelular. Este proceso puede producirse a los pocos segundos del entrecruzamiento de los FcεRI y puede visualizarse por una pérdida de los gránulos densos de los mastocitos (v. fig. 20-4).

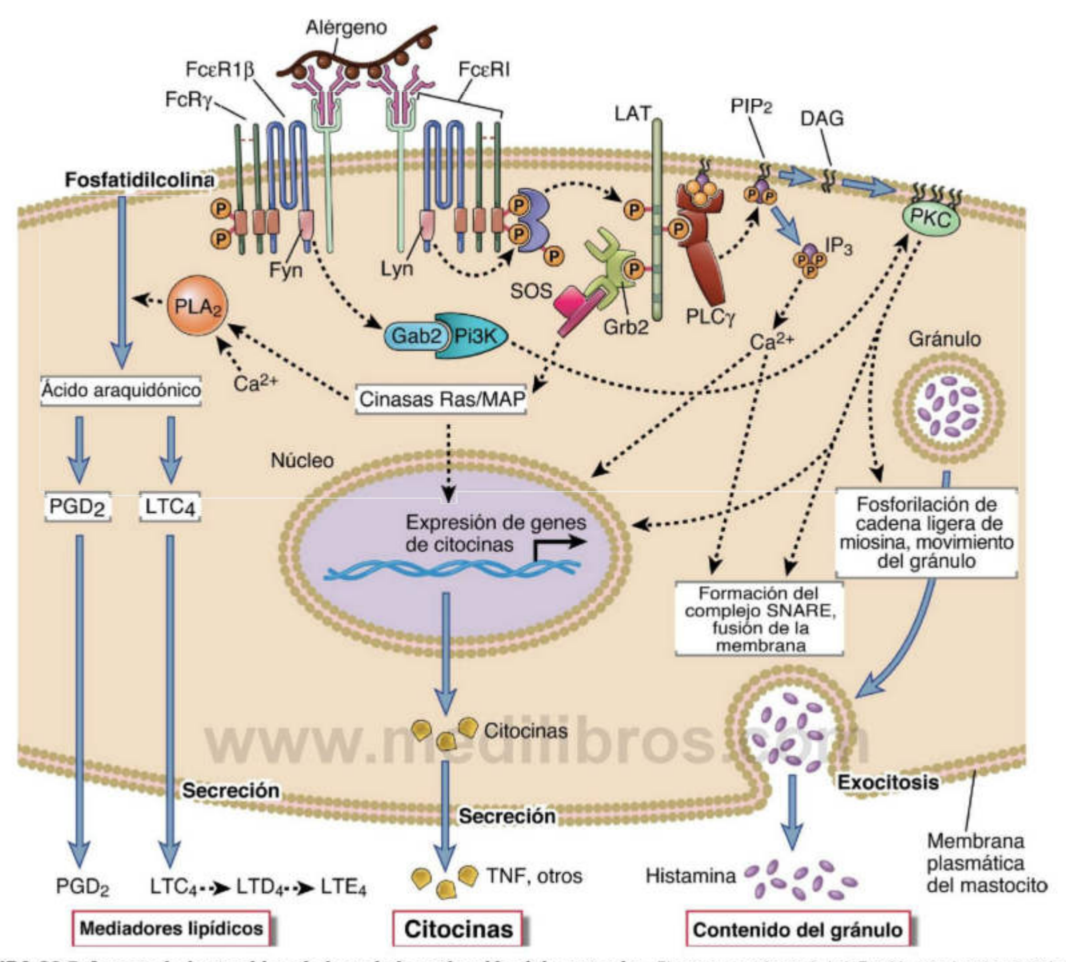



**FIGURA 20-5 Acontecimientos bioquímicos de la activación del mastocito.** El entrecruzamiento de la IgE unida por el antígeno activa a las tirosina cinasas de proteínas (Syk y Lyn), lo que, a su vez, activa la cascada de la cinasa MAP y la fosfolipasa Cγ (PLCγ). La PLCγ cataliza la liberación de IP3 y DAG a partir del PIP2 de la membrana. El IP3 provoca la liberación del calcio intracelular a partir del retículo endoplásmico. El calcio y el DAG activan la PKC, que fosforila sustratos como la cadena ligera de la miosina y así lleva a la degradación y liberación de mediadores preformados. El calcio y las cinasas MAP se combinan para activar la enzima citosólica fosfolipasa $A_2$ ($PLA_2$), que inicia la síntesis de mediadores lipídicos, como la prostaglandina $D_2$ ($PGD_2$) y el leucotrieno $C_4$ ($LTC_4$).

Las acciones biológicas de los mediadores liberados tras la desgranulación del mastocito se describirán más adelante.

- ***Producción de mediadores lipídicos.*** La síntesis de mediadores lipídicos está controlada por la enzima citosólica fosfolipasa $A_2$ ($PLA_2$) (v. fig. 20-5). A esta enzima la activan dos señales: el aumento del calcio citoplásmico y la fosforilación catalizada por una proteína cinasa activada por el mitógeno (MAP) como la cinasa extracelular activada por el receptor (ERK). La ERK se activa como consecuencia de una cascada de cinasas iniciada a través de la ITAM del receptor, probablemente usando los mismos intermediarios que en los linfocitos T (v. capítulo 7). Una vez activada, la $PLA_2$ hidroliza fosfolípidos membranarios para liberar sustratos que son convertidos por cascadas enzimáticas en los últimos mediadores. El principal sustrato es el ácido araquidónico, que es convertido por la ciclooxigenasa o la lipooxigenasa en diferentes mediadores (que se expondrán más adelante).
- ***Producción de citocinas.*** La secreción de citocinas por los mastocitos activados es una consecuencia de la transcripción recién inducida de genes de citocinas. Los acontecimientos bioquímicos que regulan la transcripción de genes de citocinas en los mastocitos parecen similares a los acontecimientos que ocurren en los linfocitos T. El reclutamiento y la activación de varias moléculas adaptadoras y cinasas en respuesta al entrecruzamiento de FcεRI conduce a la translocación nuclear del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT, del inglés *nuclear factor of activated T cells*) y del factor nuclear κB (NF-κB), así como a la activación de la proteína de activación 1 (AP-1) por proteína cinasas como la cinasa N terminal c-Jun. Estos factores de transcripción estimulan la expresión de varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y factor de necrosis tumoral [TNF], entre otros), pero, al contrario que los linfocitos T, no la de IL-2.

La activación del mastocito a través de la vía del FcεRI está regulada por varios receptores inhibidores, que contienen una estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario (ITIM) dentro de sus colas citoplásmicas (v. capítulo 7). Entre tales receptores inhibidores está el FcγRIIB, que se agrega junto con el FcεRI durante la activación del mastocito. Lyn fosforila la ITIM del FcγRIIB y esto lleva al reclutamiento de la fosfatasa llamada inositol 5 fosfatasa con un dominio SH2 (SHIP, del inglés *SH2 domain-containing inositol 5-phosphatasa*) y a la inhibición de las señales del FcεRI. Experimentos realizados en ratones indican que el FcγRIIB regula la desgranulación del mastocito en vivo. Otros diversos receptores inhibidores también se expresan en los mastocitos, pero aún se desconoce su importancia en vivo.

Los mastocitos pueden activarse a través de diversas sustancias biológicas independientes del entrecruzamiento mediado por el alérgeno de los FcεRI, como compuestos polibásicos, péptidos, quimiocinas y anafilotoxinas derivadas del complemento (C3a, C4a, C5a). Estos modos adicionales de activación del mastocito pueden ser importantes en reacciones de hipersensibilidad inmediata sin mecanismo inmunitario o pueden amplificar las reacciones mediadas por la IgE. Ciertos tipos de mastocitos o basófilos pueden responder a quimiocinas derivadas del macrófago, como la proteína inflamatoria del macrófago 1α (MIP-1α), producida como parte de la inmunidad innata, y a quimiocinas derivadas del linfocito T, producidas como parte de la inmunidad adaptativa celular. Las anafilotoxinas derivadas del complemento, especialmente C5a, se unen a receptores específicos situados en los mastocitos y estimulan la desgranulación. Es probable que estas quimiocinas y fragmentos del complemento que activan los mastocitos se produzcan en los lugares de inflamación. Por tanto, la activación del mastocito y la liberación de mediadores pueden amplificar las reacciones inflamatorias independientes de la IgE. Los compuestos polibásicos, como el compuesto 48/40 y el mastoparano, se usan en experimentos como desencadenantes farmacológicos de los mastocitos. Estas sustancias contienen una región catiónica adyacente a una estructura hidrófoba y actúan activando las proteínas G.

Muchos neuropéptidos, como la sustancia P, la somatostatina y el péptido intestinal vasoactivo, inducen la liberación de histamina en el mastocito y pueden mediar la activación neuroendocrina del mastocito. Se sabe que el sistema nervioso modula las reacciones de hipersensibilidad inmediata y los neuropéptidos podrían intervenir en este efecto. El enrojecimiento producido en el borde del habón en las reacciones de hipersensibilidad inmediata provocadas está mediado en parte por el sistema nervioso, como muestra la observación de que está muy reducido en las zonas de piel que carecen de inervación. Las temperaturas frías y el ejercicio intenso pueden desencadenar también la desgranulación del mastocito, pero se desconocen los mecanismos implicados.

Los mastocitos también expresan receptores para el Fc para las cadenas pesadas de la IgG y las células pueden activarse mediante un entrecruzamiento de la IgG unida. Esta reacción mediada por la IgG es la probable explicación de la observación de que los ratones con una inactivación de los genes de la cadena ε de la IgE no sean completamente resistentes a la anafilaxia mediada por el mastocito e inducida por el antígeno. Sin embargo, la IgE es el principal isotipo de anticuerpo implicado en la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

La activación del mastocito no es un fenómeno de todo o nada, y diferentes tipos o grados de estímulo pueden desencadenar respuestas parciales, con la producción de algunos mediadores, pero no de otros. Tales variaciones en la activación y la liberación de mediadores pueden ser responsables de las presentaciones clínicas variables.



## Mediadores derivados de los mastocitos

***Las funciones efectoras de los mastocitos están mediadas por moléculas solubles liberadas de las células activadas*** (fig. 20-6; v. tabla 20-2). Estos mediadores pueden dividirse en mediadores preformados, entre los que se encuentran aminas biógenas y macromoléculas del gránulo, y mediadores recién sintetizados, entre los que están mediadores lipídicos y citocinas.

### *Aminas biógenas*

***Muchos de los efectos biológicos de la activación del mastocito están mediados por aminas biógenas que se liberan de los gránulos citoplásmicos y actúan sobre los vasos sanguíneos y el músculo liso.*** Las aminas biógenas, a veces llamadas aminas vasoactivas, son compuestos de masa molecular baja que contienen un grupo amino. En los mastocitos humanos, el principal mediador de esta clase es la **histamina,** pero, en algunos roedores, la serotonina puede tener la misma o mayor importancia. La histamina actúa uniéndose a receptores celulares diana, y diferentes tipos celulares expresan distintas clases de receptores para la histamina (p. ej., $H_1$, $H_2$, $H_3$) que pueden distinguirse por su sensibilidad a diferentes inhibidores farmacológicos. Las acciones de la histamina duran poco tiempo, porque la histamina se elimina rápidamente del ambiente extracelular mediante sistemas de transporte específicos de aminas. Al unirse a receptores celulares, la histamina inicia acontecimientos intracelulares, como el metabolismo del fosfatidilinositol en IP3 y DAG, y estos productos causan diferentes cambios en diferentes tipos celulares. La unión de la histamina al endotelio provoca la contracción de las células endoteliales, lo que lleva a un aumento de los espacios interendoteliales, un aumento de la permeabilidad vascular y la salida de plasma a los tejidos. La histamina también estimula las células endoteliales para que sinteticen relajantes de la célula muscular lisa vascular, como la prostaciclina ($PGI_2$) y el óxido nítrico, que causan una vasodilatación. Estas acciones de la histamina producen la respuesta de habón y eritema de la hipersensibilidad inmediata (descrita más adelante). Los antagonistas del receptor $H_1$ (que suelen llamarse antihistamínicos) pueden inhibir la respuesta de habón y eritema al alérgeno intradérmico o el anticuerpo anti-IgE. La histamina también constriñe el músculo liso intestinal y bronquial. De este modo, la histamina puede contribuir al aumento del peristaltismo y al broncoespasmo asociados a los alérgenos ingeridos e inhalados, respectivamente. Sin embargo, en algunos trastornos alérgicos, y especialmente en el asma, los antihistamínicos no suprimen la reacción. Además, la broncoconstricción en el asma es más prolongada que los efectos de la histamina, lo que indica que otros mediadores derivados del mastocito son importantes en algunas formas de hipersensibilidad inmediata.

### *Enzimas y proteoglucanos del gránulo*

***Las serina proteasas neutras, incluidas la triptasa y la quimasa, son los constituyentes proteínicos más abundantes de los gránulos secretores del mastocito y contribuyen a la lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.*** La triptasa está en todos los mastocitos humanos y no se sabe que esté presente en ningún otro tipo de célula. En consecuencia, la presencia de triptasa en los líquidos biológicos humanos se interpreta como un marcador de la activación del mastocito.

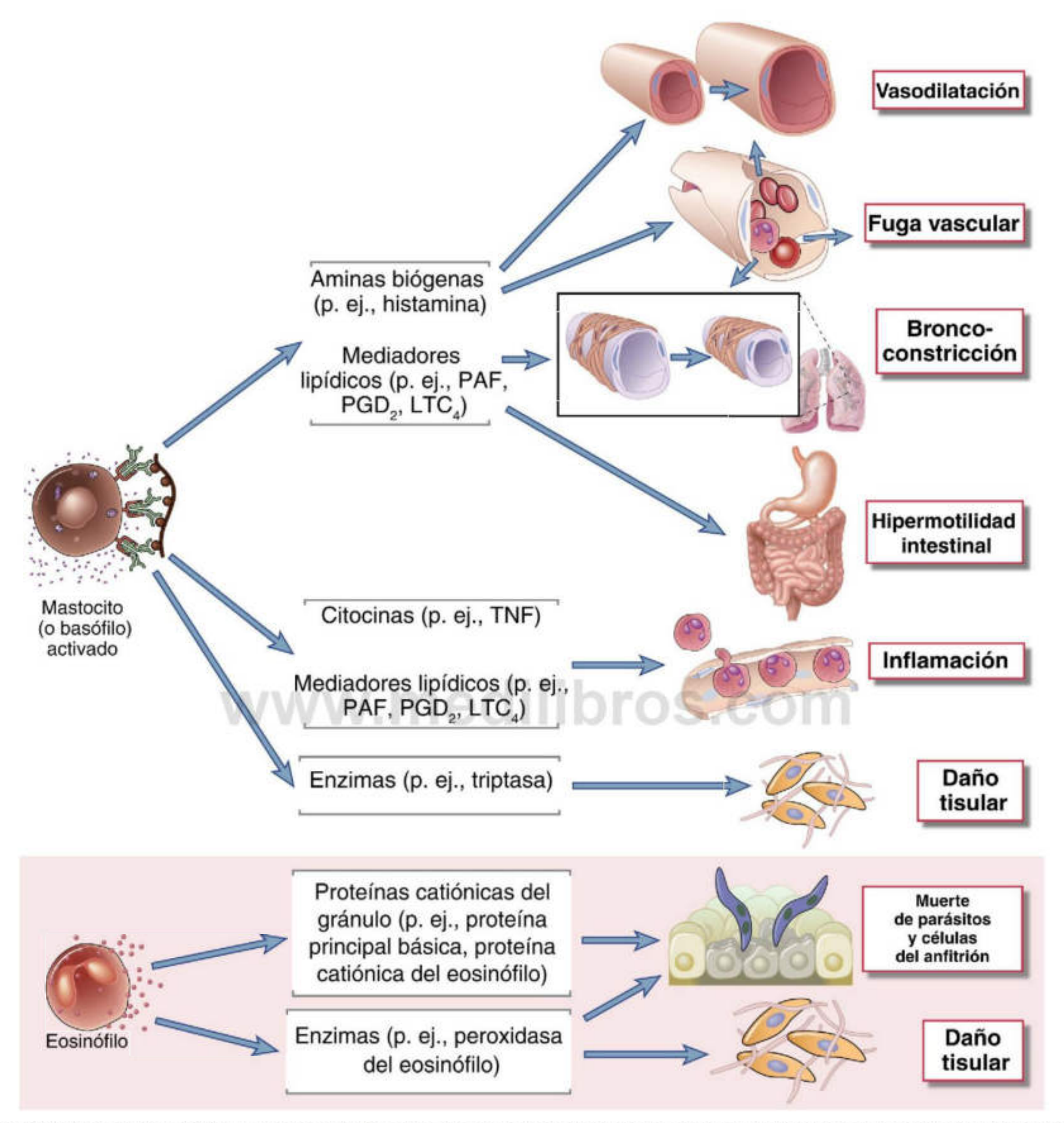




**FIGURA 20-6 Efectos biológicos de los mediadores de la hipersensibilidad inmediata.** Los mediadores de los mastocitos y los basófilos son aminas biógenas y enzimas almacenadas preformadas en los gránulos, así como citocinas y mediadores lipídicos, que en gran parte se sintetizan tras la activación celular. Las aminas biógenas y los mediadores lipídicos inducen la fuga vascular, la broncoconstricción y la hipermotilidad intestinal, todos componentes de la respuesta inmediata. Las citocinas y los mediadores lipídicos contribuyen a la inflamación, lo que forma parte de la reacción de fase tardía. Las enzimas contribuyen probablemente a la lesión tisular. Los eosinófilos activados liberan proteínas catiónicas preformadas, así como enzimas que son tóxicas para los parásitos y las células del anfitrión. Algunas enzimas del gránulo del eosinófilo contribuyen, probablemente, a la lesión tisular en las enfermedades alérgicas crónicas.

La quimasa se encuentra en algunos mastocitos humanos y su presencia o falta es un criterio para caracterizar subgrupos de mastocitos humanos, como se expuso antes. Se desconocen las funciones de estas enzimas en vivo; sin embargo, varias actividades demostradas en el laboratorio indican importantes efectos biológicos. Por ejemplo, la triptasa escinde el fibrinógeno y activa la colagenasa, lo que provoca una lesión tisular, mientras que la quimasa puede convertir la angiotensina I en angiotensina II, degradar las membranas basales epidérmicas y estimular la secreción de moco. Otras enzimas que se encuentran dentro de los gránulos del mastocito son la carboxipeptidasa A y la catepsina G. Los gránulos del basófilo también contienen varias enzimas, algunas de las cuales son las mismas que las de los gránulos del mastocito, como las proteasas neutras. Otras enzimas, como la proteína principal básica y la lisofosfolipasa, se encuentran en los gránulos del eosinófilo.

Los proteoglucanos, incluidos la heparina y el sulfato de condroitina, son también constituyentes importantes de los gránulos del mastocito y del basófilo. Estas moléculas están compuestas de un núcleo polipeptídico y de múltiples cadenas laterales de glucosaminoglucanos no ramificadas que imparten una carga negativa neta fuerte a las moléculas. Dentro de los gránulos, los proteoglucanos sirven de matrices para el depósito de las aminas biógenas, las proteasas y otros mediadores con carga positiva, y para impedir su acceso al resto de la célula. Los mediadores se liberan de los proteoglucanos a diferentes velocidades después de la exocitosis del gránulo, y las aminas biógenas se disocian con mucha mayor rapidez que la triptasa o la quimasa. De esta forma, los proteoglucanos pueden controlar la cinética de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

#### *Mediadores lipídicos*

***La activación del mastocito da lugar a una rápida síntesis de mediadores nuevos y a la liberación de mediadores lipídicos que tienen diversos efectos sobre los vasos sanguíneos, el músculo liso bronquial y los leucocitos.*** Los más importantes de estos mediadores derivan del ácido araquidónico, que se genera por la hidrólisis de fosfolípidos de membrana mediada por la $PLA_2$, como se expuso antes. Al ácido araquidónico lo metabolizan después las vías de la ciclooxigenasa o la lipooxigenasa para producir mediadores de las reacciones alérgicas.

El principal mediador derivado del ácido araquidónico producido por la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos es la **prostaglandina $D_2$** ($PGD_2$). La $PGD_2$ liberada se une a receptores situados en las células musculares lisas y actúa como vasodilatador y broncoconstrictor. La $PGD_2$ también promueve la quimiotaxia del neutrófilo y su acumulación en las zonas inflamatorias. La síntesis de $PGD_2$ puede evitarse con inhibidores de la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos pueden exacerbar paradójicamente la broncoconstricción asmática, debido a que desvían el ácido araquidónico hacia la producción de leucotrienos, lo que se expondrá a continuación.

Los principales mediadores derivados del ácido araquidónico que producen la vía de la lipooxigenasa son los **leucotrienos,** especialmente el $LTC_4$ y sus productos de degradación $LTD_4$ y $LTE_4$. El $LTC_4$ lo producen los mastocitos mucosos y los basófilos, pero no los mastocitos del tejido conjuntivo. Los leucotrienos derivados del mastocito se unen a receptores específicos situados en las células musculares lisas, diferentes de los receptores para la $PGD_2$, y causan una broncoconstricción prolongada. En su conjunto, el $LTC_4$, el $LTD_4$ y $LTE_4$ constituyen lo que una vez se llamó sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), y se cree que son mediadores importantes de la broncoconstricción asmática. Cuando se inyectan en la piel, estos leucotrienos producen una reacción de habón y eritema duradera característica. Los inhibidores farmacológicos de la 5-lipooxigenasa también bloquean las reacciones anafilácticas en los sistemas experimentales.

Un tercer tipo de mediador lipídico producido por los mastocitos es el **factor activador de las plaquetas** (PAF, del inglés *platelet-activating factor*), llamado así por su bioanálisis original como inductor de la agregación plaquetaria en el conejo. En los mastocitos y los basófilos, el PAF se sintetiza por acilación del lisoglicerilo éter fosforilcolina, un derivado de la hidrólisis mediada por la $PLA_2$ de los fosfolípidos de membrana. El PAF tiene acciones broncoconstrictoras directas. También provoca la retracción de las células endoteliales y puede relajar el músculo liso vascular. Sin embargo, el PAF es hidrófobo y lo destruye rápidamente una enzima plasmática llamada PAF-hidrolasa, lo que limita sus acciones biológicas. Los inhibidores farmacológicos de los receptores para el PAF reducen algunos aspectos de la hipersensibilidad inmediata en el pulmón del conejo. Pruebas genéticas recientes han apuntado al PAF como un mediador del asma. El asma aparece pronto al principio de la infancia en los sujetos con una deficiencia hereditaria de PAF-hidrolasa. El PAF también puede ser importante en las reacciones de fase tardía, en las que puede activar a los leucocitos inflamatorios. En esta situación, la fuente del PAF pueden ser los basófilos o las células endoteliales vasculares (estimuladas por la histamina o los leucotrienos), además de los mastocitos.



#### *Citocinas*

***Los mastocitos producen muchas citocinas diferentes que contribuyen a la inflamación alérgica (la reacción de fase tardía).*** Estas citocinas son el TNF, la IL-1, la IL-4, la IL-5, la IL-6, la IL-13, el CCL3, el CCL4 y varios factores estimuladores de colonias, como la IL-3 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Como se mencionó antes, la activación del mastocito induce la transcripción y síntesis de estas citocinas, pero el TNF preformado también puede almacenarse en gránulos y liberarse rápidamente al entrecruzarse los FcεRI. Los linfocitos $T_H2$ que se reclutan en los lugares de las reacciones alérgicas también producen algunas de estas citocinas. Las citocinas que se liberan de los mastocitos, los linfocitos $T_H2$ activados son, sobre todo, responsables de la inflamación asociada a la reacción de fase tardía. El TNF activa la expresión endotelial de moléculas de adhesión y junto con las quimiocinas es responsable de los infiltrados de neutrófilos y monocitos (v. capítulo 3). Además de la inflamación alérgica, las citocinas del mastocito también contribuyen aparentemente a las respuestas inmunitarias innatas a las infecciones. Por ejemplo, como expondremos más adelante, los modelos murinos indican que los mastocitos son necesarios para una defensa eficaz contra algunas infecciones bacterianas, y esta función efectora está mediada en gran medida por el TNF.

### Propiedades de los eosinófilos

***Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea que abundan en los infiltrados inflamatorios de las reacciones de fase tardía y participan en muchos de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas.*** Los eosinófilos se desarrollan en la médula ósea y, después de madurar, circulan en la sangre. El GM-CSF, la IL-3 y la IL-5 promueven la maduración del eosinófilo a partir de los precursores mielocíticos. Los eosinófilos están presentes normalmente en los tejidos periféricos, especialmente en los recubrimientos mucosos de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario, y su número puede aumentar por el reclutamiento en el marco de la inflamación. Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas básicas que se unen a pigmentos ácidos, como la eosina (v. tabla 20-2 y fig. 20-2, *C*).

***Las citocinas producidas por los linfocitos $T_H2$ promueven la activación de los eosinófilos y su reclutamiento en las zonas que sufren una reacción inflamatoria en fase tardía.*** Los linfocitos $T_H2$ y el grupo 2 de células linfocíticas innatas son fuentes de la IL-5. La IL-5 es una potente citocina activadora del eosinófilo, que potencia la capacidad de los eosinófilos de liberar el contenido de sus gránulos. La IL-5 también aumenta la maduración de los precursores de los eosinófilos en la médula ósea y, sin esta citocina

(p. ej., en ratones con genes de la IL-5 inactivados), hay una deficiencia en el números y funciones del eosinófilo. Los eosinófilos se reclutan en las zonas de reacción en fase tardía, así como en las zonas de infección helmíntica, y su reclutamiento está mediado por una combinación de interacciones entre moléculas de adhesión y quimiocinas. Los eosinófilos se unen a las células endoteliales que expresan la selectina E y la VCAM-1, el ligando para la integrina VLA-4. La IL-4 producida por los linfocitos $T_H2$ puede aumentar la expresión de moléculas de adhesión para los eosinófilos. El reclutamiento de eosinófilos y su infiltración en los tejidos también dependen de la quimiocina eotaxina (CCL11), que producen las células epiteliales en los lugares de las reacciones alérgicas y que se une al receptor para quimiocinas CCR3, que se expresa de forma constitutiva en los eosinófilos. Además, el producto del complemento C5a y los mediadores lipídicos PAF y $LTB_4$, que producen los mastocitos, también funcionan como sustancias quimiotácticas para los eosinófilos.

***Los eosinófilos liberan proteínas de los gránulos que son tóxicas para los parásitos helmínticos y pueden dañar el tejido normal.*** Los eosinófilos expresan receptores para el Fc de la IgG, la IgA y la IgE, y probablemente sean capaces de responder al entrecruzamiento de estos receptores por la unión del antígeno a los anticuerpos asociados al receptor. El FcεRI de los eosinófilos humanos carece de la cadena β, un componente transmisor de señales del receptor, y no está claro en qué medida se desgranulan estas células en respuesta al entrecruzamiento de la IgE. El contenido del gránulo de los eosinófilos consta de hidrolasas lisosómicas que se encuentran en otros granulocitos, así como de proteínas específicas del eosinófilo que son particularmente tóxicas para los helmintos, incluidas la proteína principal básica y la proteína catiónica del eosinófilo. Estos dos polipéptidos catiónicos no tienen actividades enzimáticas conocidas, pero son tóxicos para los helmintos y las bacterias, así como para el tejido normal. Además, los gránulos eosinófilos contienen peroxidasa del eosinófilo, que es distinta de la mieloperoxidasa encontrada en los neutrófilos y cataliza la producción de ácido hipocloroso o hipobromoso. Estos productos también son tóxicos para los helmintos, los protozoos y las células del anfitrión.

Los eosinófilos activados, como los mastocitos y los basófilos, producen y liberan mediadores lipídicos, como el PAF, las prostaglandinas y los leucotrienos $LTC_4$, $LTD_4$ y $LTE_4$. Estos mediadores lipídicos derivados del eosinófilo pueden contribuir a los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos también producen diversas citocinas que pueden promover las respuestas inflamatorias y la reparación del tejido, pero no se conoce el significado biológico de la producción de citocinas por el eosinófilo.

## REACCIONES DEPENDIENTES DE LA IgE Y DEL MASTOCITO

Las células y los mediadores que hemos expuesto son responsables de los cambios vasculares inmediatos y de las respuestas inflamatorias tardías que ocurren en las reacciones alérgicas. En los siguientes apartados describiremos estas reacciones inmediata y de fase tardía (fig. 20-7).

### La reacción inmediata

***Los cambios vasculares tempranos que se producen durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata se demuestran por la reacción de habón y eritema a la inyección intradérmica de un alérgeno*** (fig. 20-8). Cuando a un sujeto que se ha encontrado antes con un alérgeno y producido un anticuerpo IgE se le provoca mediante una inyección intradérmica con el mismo antígeno, el lugar de la inyección se enrojece debido a la dilatación de los vasos sanguíneos locales, que se llenan de eritrocitos. El lugar se tumefacta entonces con rapidez debido a la fuga de plasma de las vénulas. Esta tumefacción blanda se llama **habón** y puede afectar a una zona de la piel de hasta varios centímetros de diámetro. Después, los vasos sanguíneos de los bordes se dilatan y se llenan de eritrocitos, y producen un anillo rojo característico llamado **eritema.** La reacción completa de habón y eritema puede aparecer al cabo de 5 a 10 min de la administración del antígeno y desaparece habitualmente en menos de 1 h.

***La reacción de habón y eritema depende de la IgE y de los mastocitos.*** El estudio histológico muestra que los mastocitos de la zona del habón y eritema han liberado mediadores preformados, es decir, que sus gránulos citoplásmicos se han descargado. Se dedujo, en primer lugar, una asociación causal



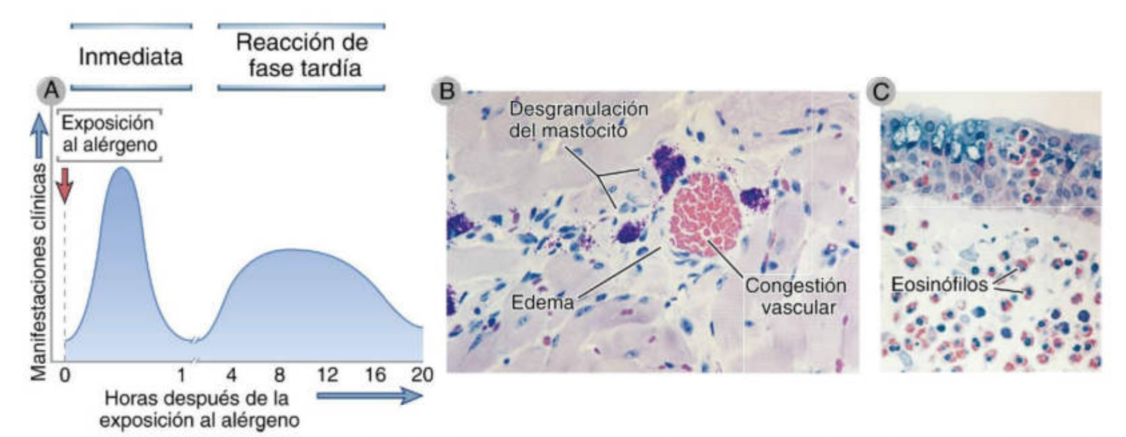



**FIGURA 20-7 Las reacciones inmediata y en fase tardía de la alergia. A.** Cinética. Las reacciones vascular y muscular lisa inmediatas al alérgeno aparecen a los pocos minutos de la provocación (exposición al alérgeno en sujeto previamente sensibilizado), y la reacción de fase tardía surge de 2 a 24 h después. **B, C.** Morfología. La reacción inmediata **(B)** se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema; y la reacción de fase tardía **(C)** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. *(Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

entre la IgE y los mastocitos y la hipersensibilidad inmediata a partir de experimentos de transferencia pasiva de anticuerpos IgE de un sujeto alérgico a un receptor normal. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad inmediata contra un alérgeno pueden desencadenarse en sujetos no reactivos si antes inyectamos en la piel IgE procedente de un sujeto alérgico.

**FIGURA 20-8 La reacción de habón y eritema en la piel.** **A.** En respuesta a la liberación de mediadores del mastocito estimulada por el antígeno, los vasos sanguíneos locales se dilatan en primer lugar y después se vuelven permeables al líquido y las macromoléculas, lo que produce enrojecimiento y tumefacción local (un habón). La dilatación posterior de los vasos en el borde de la tumefacción produce la aparición de un anillo rojo (el eritema). **B.** Fotografía de una típica reacción de habón y eritema en la piel en respuesta a la inyección de un alérgeno. *(Por cortesía del Dr. James D. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)*



Estos experimentos de transferencia adoptiva se realizaron, en primer lugar, con suero de sujetos inmunizados, y al factor sérico responsable de la reacción se le llamó originalmente reagina. Por esta razón, a las moléculas de IgE se les llama a veces anticuerpos reagínicos. La reacción cutánea iniciada por el antígeno que sigue a la transferencia adoptiva de IgE se llama anafilaxia cutánea pasiva.

La reacción de habón y eritema se debe a la sensibilización de los mastocitos dérmicos por la unión al FcεRI, el entrecruzamiento de la IgE por el antígeno y la activación de los mastocitos con la liberación de mediadores, sobre todo histamina. La histamina se une a los receptores para la histamina situados en las células endoteliales venulares; las células endoteliales sintetizan y liberan $PGI_2$, óxido nítrico y PAF; y estos mediadores provocan una vasodilatación y una fuga vascular, como se describió antes. Los mastocitos cutáneos parecen producir solo pequeñas cantidades de mediadores de acción larga, como los leucotrienos, de manera que la respuesta de habón y eritema desaparece con rapidez. Los alergólogos estudian a menudo a los pacientes en busca de alergias a diferentes antígenos, examinando la capacidad de estos antígenos aplicados en parches cutáneos o administrados por medio de pequeñas punciones con aguja para inducir reacciones de habón y eritema.

## La reacción de fase tardía

***A la reacción inmediata de habón y eritema le sigue 2 a 4 h después una reacción de fase tardía que consiste en la acumulación de leucocitos inflamatorios, incluidos neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos T cooperadores*** (v. fig. 20-7). La inflamación es máxima a las 24 h aproximadamente y después desaparece gradualmente. Como la reacción de habón y eritema inmediata, la capacidad de montar una reacción de fase tardía también puede transferirse de forma adoptiva con IgE, y la reacción puede imitarse con anticuerpos anti-IgE que entrecruzan los receptores FcεR1 situados en los mastocitos con la IgE unida, o fármacos que activen a los mastocitos. Las citocinas producidas por los mastocitos, incluido el TNF, aumentan la expresión endotelial de las moléculas de adhesión del leucocito, como la selectina E y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), y las quimiocinas reclutan leucocitos sanguíneos. De este modo, la activación del mastocito promueve la entrada de leucocitos en los tejidos. Los tipos de leucocitos que son típicos de las reacciones de fase tardía son los eosinófilos y los linfocitos T cooperadores. Aunque los linfocitos $T_H2$ son el subgrupo dominante en las reacciones de fase tardía no complicada, los linfocitos T que se encuentran en la dermatitis atópica crónica y el asma comprenden linfocitos $T_H1$ y $T_H17$, así como linfocitos T que producen IL-17 e IFN-γ. También hay a menudo neutrófilos en estas reacciones. Los eosinófilos y los linfocitos $T_H2$ expresan CCR4 y CCR3, y las quimiocinas que se unen a estos receptores los producen muchos tipos de células en los lugares de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluidas las células epiteliales.

***La reacción de fase tardía puede aparecer sin una reacción de hipersensibilidad inmediata detectable precedente.*** El asma bronquial es una enfermedad en la que puede haber brotes repetidos de inflamación con acumulaciones de eosinófilos y linfocitos $T_H2$ sin los cambios vasculares característicos de la respuesta inmediata. En tales trastornos, puede haber escasa activación del mastocito y las citocinas que mantienen la reacción de fase tardía pueden producirlas, sobre todo, los linfocitos T.

## PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

***La propensión a sufrir alergia está influida por la herencia de varios genes.*** Las concentraciones anormalmente elevadas de IgE y la atopia asociada a menudo son rasgos de familia. Los estudios familiares han demostrado una clara transmisión autosómica de la atopia, aunque el patrón completo de herencia es multigénico. Dentro de la misma familia, el órgano diana de la enfermedad atópica es variable. De este modo, la fiebre del heno, el asma y el eccema pueden estar presentes en varios grados en diferentes miembros de la misma familia. Todos estos sujetos mostrarán, sin embargo, concentraciones plasmáticas de IgE por encima de lo normal.

Se han acometido varios abordajes para identificar variaciones alélicas de los genes que portan un riesgo de enfermedades alérgicas, como la clonación por posición, los estudios del gen aspirante y los estudios de asociación pangenómicos. Estos abordajes han identificado muchos genes diferentes asociados a una mayor propensión al asma y otras enfermedades atópicas (tabla 20-3). Basándose en las funciones conocidas de las proteínas codificadas de muchos de estos genes pueden hacerse especulaciones racionales sobre cómo la expresión o actividad alteradas de estas proteínas podrían repercutir en el desarrollo o la gravedad de las enfermedades alérgicas. No obstante, aún sabemos muy poco sobre si los polimorfismos génicos que se asocian a un mayor riesgo de alergia alteran realmente o no la expresión o función de las proteínas codificadas ni está claro, en muchos casos, cómo la función de las proteínas codificadas podría influir en el desarrollo de la alergia.

Uno de los primeros hallazgos de los estudios genéticos de la alergia fue la identificación de un *locus* de propensión a la atopia en el cromosoma 5q, cerca del lugar del grupo de genes que codifica las citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y al receptor para la IL-4. Esta región tiene un gran interés por la conexión existente entre varios genes localizados allí y los mecanismos de regulación de la IgE y del crecimiento y diferenciación del mastocito y el eosinófilo. Entre los genes de este grupo, los polimorfismos en el gen de la IL-13 parecen mostrar la asociación más fuerte al asma. Los *loci* que contienen el gen de la IL-33 y su receptor (IL1R1) se identificaron en un estudio de asociación pangenómico de los genes de predisposición del asma. La IL-33 induce la producción de citocinas $T_H2$ en varios tipos de células, incluidas las células linfocíticas innatas. Las mutaciones hipomórficas del gen que codifica la filagrina, una proteína de barrera conocida en la piel y el esófago, aumentan el riesgo de sensibilización a los alérgenos y las consiguientes respuestas IgE y la enfermedad atópica.

Algunos genes cuyos productos regulan las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones se han asociado a la alergia y el asma. Entre ellos están el CD14, un componente del receptor para lipopolisacárido, y los receptores del tipo *toll* TLR2 y TLR4. Dado que las respuestas innatas fuertes a las infecciones favorecen generalmente el desarrollo de respuestas $T_H1$ e inhiben las respuestas $T_H2$ (v. capítulo 10), es posible que los polimorfismos o mutaciones de los genes que dan lugar a respuestas innatas aumentadas o disminuidas a microorganismos infecciosos frecuentes puedan influir en el riesgo de sufrir atopia. Otros estudios de asociación pangenómicos han encontrado asociaciones significativas entre variantes frecuentes de numerosos otros genes y el asma y otras enfermedades atópicas. No obstante, se desconoce la función de los productos de estos genes y la conexión entre las funciones conocidas y el desarrollo de la enfermedad atópica.



**TABLA 20-3 Ejemplos de genes asociados a la atopia y el asma**

| Genes candidatos o proteína codificada | Localización cromosómica | Enfermedad asociada | Función propuesta de los productos génicos en la enfermedad |
|---|---|---|---|
| Genes en grupo génico de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, receptor adrenérgico $\beta_2$ | 5q | Asma | La IL-4 y la IL-13 promueven el cambio a la IgE; la IL-5 promueve el crecimiento y la activación del eosinófilo; el CD14 es un componente del receptor para el LPS que, a través de la interacción con el TLR4, puede influir en el equilibrio entre las respuestas $T_H1$ y $T_H2$ a los antígenos; el receptor adrenérgico $\beta_2$ regula la contracción del músculo liso bronquial |
| Clase II del MHC | 6p | Asma | Algunos alelos pueden regular las respuestas de los linfocitos T frente a los alérgenos |
| Cadena $\beta$ del Fc$\varepsilon$RI | 11q | Asma | Media la activación del mastocito |
| Factor de célula troncal, interferón-$\gamma$, STAT6 | 12q | Asma | El factor de célula troncal regula el crecimiento y la diferenciación del mastocito; el interferón-$\gamma$ se opone a las acciones de la IL-4; STAT6 media la transducción de señales de la IL-4 |
| Cadena $\alpha$ del receptor para la IL-4 | 16 | Asma | Subunidad de receptores para la IL-4 y la IL-13 |
| *ADAM33* | 20p | Asma | Metaloproteinasa implicada en la reestructuración de la vía respiratoria |
| *DPP10* | 2q14 | Asma | Peptidasa que puede regular la actividad de quimiocinas y citocinas |
| *PHF11* | 13q | Asma | Regulador de la transcripción implicado en la expansión clonal del linfocito B y en la expresión de Ig |
| *ORMDL3* | 17q | Asma | Respuesta inflamatoria al estrés en el RE |
| Similar al receptor para la IL-1 tipo 1 (receptor para la IL-33) | 2q | Asma | La IL-33 induce citocinas $T_H2$ en los linfocitos T, los mastocitos, los eosinófilos y las células linfocíticas inmunitarias |
| Fosfodiesterasa 4D | 5q | Asma | Degrada el AMPc y regula la contractilidad del músculo liso de la vía respiratoria |
| Filagrina | 1q | Dermatitis atópica | Componente de queratinocitos diferenciados en estadio terminal, importante para la función de barrera epitelial |

### Factores ambientales en la alergia

Está claro que las influencias ambientales tienen una repercusión significativa sobre el desarrollo de la alergia y realizan una acción sinérgica sobre los factores de riesgo génicos. Las influencias ambientales son la exposición a los propios alérgenos, los microorganismos infecciosos y posiblemente otros factores que repercuten en la función de barrera de la mucosa, como la contaminación del aire. Además parece importante el momento de la vida en que tiene lugar la exposición a estos factores ambientales, especialmente la exposición al principio de la vida.

***La exposición a los microbios durante el principio de la infancia puede reducir el riesgo de sufrir alergia.*** Una posible explicación de esta mayor prevalencia de asma y de otras enfermedades atópicas en los países industrializados es que la frecuencia de infecciones en estos países es generalmente menor. Varios datos epidemiológicos muestran que la exposición temprana en la infancia a los microbios ambientales, como los que se encuentran en las granjas pero no en las ciudades, se asocia a una menor prevalencia de enfermedades alérgicas. Basándose en estos datos se ha propuesto la **hipótesis de la higiene,** que establece que la exposición al principio de la vida a los comensales intestinales y las infecciones conduce a una maduración regulada del sistema inmunitario, y quizás al desarrollo temprano de linfocitos T reguladores. Debido a ello, más adelante en la vida estos sujetos tienen una menor probabilidad de montar respuestas $T_H2$ a antígenos ambientales no infecciosos y de sufrir enfermedades alérgicas.

***Las infecciones respiratorias víricas y bacterianas son un factor predisponente en el desarrollo del asma o las exacerbaciones del asma preexistente.*** Por ejemplo, se calcula que las infecciones víricas respiratorias preceden hasta al 80% de las crisis de asma en los niños. No se sabe cómo tales infecciones estimulan las respuestas $T_H2$ y de los mastocitos.

## ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LOS SERES HUMANOS: PATOGENIA Y TRATAMIENTO

***La desgranulación del mastocito es un componente central de muchas enfermedades alérgicas, y las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de las enfermedades dependen de los tejidos en los que los mediadores del mastocito ejerzan sus efectos, así como de la cronicidad del proceso inflamatorio resultante.*** Los sujetos atópicos pueden tener una o más manifestaciones de las enfermedades alérgicas. Las formas más frecuentes de estas enfermedades son la rinitis alérgica (fiebre del heno), el asma bronquial, la dermatitis atópica (eccema) y las alergias a los alimentos. Las características clínicas y anatomopatológicas de las reacciones alérgicas varían con la localización anatómica de la reacción, por varias razones. El punto de contacto con el alérgeno determina los órganos o tejidos que participan. Por ejemplo, los antígenos inhalados producen rinitis o asma, los antígenos ingeridos producen a menudo vómitos y diarrea (pero también pueden producir síntomas cutáneos y respiratorios si se ingieren dosis mayores), y los antígenos inyectados provocan efectos sistémicos en la circulación. La concentración de mastocitos en varios órganos diana influye en la gravedad de las respuestas. Los mastocitos son particularmente abundantes en la piel y la mucosa de las vías respiratoria y digestiva, y estos tejidos sufren con frecuencia la mayor parte de la lesión en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. El fenotipo del mastocito local puede influir en las características de la reacción de hipersensibilidad inmediata. Por ejemplo, los mastocitos del tejido conjuntivo producen abundante histamina y son responsables de las reacciones de habón y eritema en la piel.

En el siguiente apartado expondremos las principales características de las enfermedades alérgicas manifestadas en diferentes tejidos.

### Anafilaxia sistémica

***La anafilaxia es una reacción sistémica de hipersensibilidad inmediata caracterizada por el edema de muchos tejidos y una reducción de la presión arterial, secundaria a la vasodilatación.*** Estos efectos se deben habitualmente a la presencia sistémica del antígeno introducido por inyección, picadura del insecto o absorción a través de una superficie epitelial como la mucosa intestinal. El alérgeno activa los mastocitos en muchos tejidos, lo que da lugar a la liberación de mediadores que acceden a los lechos vasculares de todo el cuerpo. La reducción del tono vascular y la fuga de plasma causadas por los mediadores de los mastocitos pueden provocar una significativa reducción de la presión arterial o un choque, lo que se llama choque anafiláctico, que es a menudo mortal. Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superiores e inferiores, un edema laríngeo, una hipermotilidad intestinal, la producción de moco en el intestino y la vía respiratoria, y lesiones urticariales (habones) en la piel. No se sabe qué mediadores del mastocito son los más importantes en el choque anafiláctico. La piedra angular del tratamiento es la epinefrina sistémica, que puede salvar la vida al revertir los efectos broncoconstrictivos y vasodilatadores de los mediadores del mastocito. La epinefrina también mejora el gasto cardíaco, lo que mejora la supervivencia en caso de amenaza de colapso circulatorio. Los antihistamínicos también pueden ser beneficiosos en la anafilaxia, lo que indica la participación de la histamina en esta reacción.

### Asma bronquial

***El asma es una enfermedad inflamatoria causada por reacciones alérgicas repetidas de fase inmediata y tardía en el pulmón que conducen a la tríada clínico-patológica de obstrucción intermitente y reversible de la vía respiratoria, inflamación bronquial crónica con eosinófilos e hipertrofia del músculo liso bronquial e hiperreactividad a los broncoconstrictores*** (fig. 20-9). Los pacientes sufren paroxismos de constricción bronquial y de aumento de la producción de moco espeso, lo que lleva a una obstrucción bronquial y exacerba las dificultades respiratorias. El asma coexiste con frecuencia con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y la combinación de estas enfermedades puede provocar una obstrucción del flujo aéreo irreversible. Los sujetos afectados pueden sufrir una considerable morbilidad y el asma puede ser mortal. El asma afecta a alrededor de 20 millones de personas en EE. UU., y la frecuencia de esta enfermedad ha aumentado significativamente en los últimos años. La prevalencia es similar a la de otros países industrializados, pero es menor que en zonas menos desarrolladas del mundo.

Alrededor del 70% de los casos de asma se asocian a reacciones mediadas por IgE que reflejan la atopia. En el 30% restante de los pacientes, el asma puede no asociarse a la atopia y pueden desencadenarla estímulos no inmunitarios, como los fármacos, el frío y el ejercicio. Incluso entre los asmáticos no atópicos, el proceso fisiopatológico de constricción de la vía respiratoria es similar, lo que indica que mecanismos alternativos de desgranulación del mastocito (p. ej., por neurotransmisores producidos de forma local) pueden subyacer a la enfermedad.

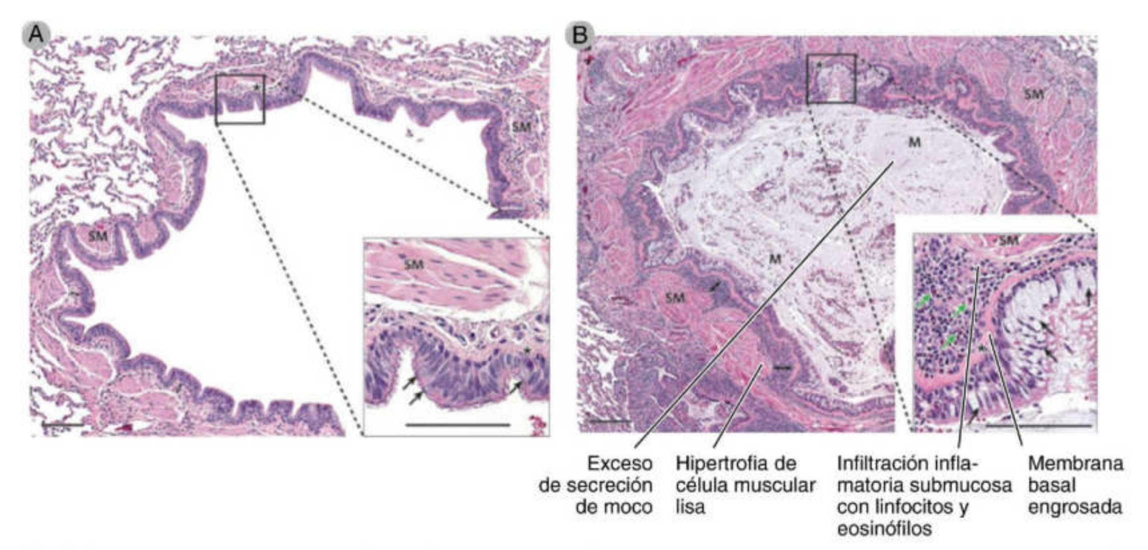



**FIGURA 20-9 Características histopatológicas del asma bronquial.** El asma bronquial atópica se debe a reacciones repetidas de hipersensibilidad inmediata en los pulmones con reacciones en fase tardía crónica. Se muestran una sección transversal de un bronquio normal **(A)** y un bronquio de un paciente con asma **(B).** El bronquio enfermo tiene un exceso de producción de moco (M), muchas células inflamatorias submucosas (incluidos los eosinófilos) y una hipertrofia del músculo liso (SM), y muchas más células caliciformes que el bronquio normal *(flechas negras en los recuadros). (Tomado de Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation.* Nature *454:445-454, 2008. Por cortesía de G. J. Berry, Stanford University, California.)*

La secuencia fisiopatológica en el asma atópica se inicia probablemente por la activación del mastocito en respuesta a la unión del alérgeno a la IgE, así como por la reacción de los linfocitos $T_H2$ a los alérgenos (fig. 20-10). Los mediadores lipídicos y las citocinas producidos por los mastocitos y los linfocitos T llevan al reclutamiento de eosinófilos, basófilos y más linfocitos $T_H2$. La inflamación crónica en esta enfermedad puede continuar sin la activación del mastocito. Hay pruebas experimentales de que otros subgrupos de linfocitos T, incluidos los $T_H1$ y los $T_H17$, así como linfocitos T secretores de IL-9, contribuyen a la patología de la enfermedad establecida. Se cree que la hipertrofia del músculo liso y la hiperreactividad se deben a mediadores y citocinas derivados de los leucocitos. Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos producen mediadores que constriñen el músculo liso de la vía respiratoria. Los más importantes mediadores broncoconstrictores son el $LTC_4$, el $LTD_4$ y el $LTE_4$. En algunos estudios clínicos, los antagonistas de la síntesis de $LTC_4$ o los antagonistas de los receptores de los leucotrienos han reducido la constricción de la vía respiratoria inducida por el alérgeno. La mayor secreción de moco se debe a la acción de citocinas, sobre todo de IL-13, sobre las células epiteliales bronquiales.

El tratamiento actual del asma tiene dos objetivos importantes: la prevención y la reversión de la inflamación, y la relajación del músculo liso de la vía respiratoria (v. fig. 20-10). En los últimos años, el equilibrio terapéutico se ha inclinado hacia los fármacos antiinflamatorios como principal modo de tratamiento. En la actualidad se utilizan varias clases de fármacos para tratar el asma. Los corticoesteroides inhalados bloquean la producción de citocinas inflamatorias. Los corticoesteroides también pueden darse por vía sistémica, especialmente una vez que la crisis se ha controlado, para reducir la inflamación. La relajación del músculo liso bronquial se consigue principalmente con fármacos que elevan las concentraciones intracelulares de monofostato de adenosina cíclica (AMPc) en las células musculares lisas, lo que inhibe la contracción. Los principales fármacos usados son activadores de la adenilato ciclasa, que actúan a través de la unión a los receptores adrenérgicos $\beta_2$. La teofilina oral, que inhibe las enzimas fosfodiesterasa que degradan el AMPc, se usó en algún momento de forma amplia pero ahora se usa menos porque es menos eficaz y más tóxica que los agonistas $\beta_2$ inhalados de acción larga. Los inhibidores de los leucotrienos bloquean la unión de los leucotrienos broncoconstrictores a las células musculares lisas de la vía respiratoria. El anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE es un tratamiento aprobado que reduce las concentraciones séricas de IgE en los pacientes. Como la histamina tiene escasa influencia en la constricción de la vía respiratoria, los antihistamínicos (antagonistas del receptor $H_1$) no son útiles en el tratamiento del asma. De hecho, como muchos antihistamínicos también son anticolinérgicos, estos fármacos pueden empeorar la obstrucción de la vía respiratoria y espesar las secreciones de moco.

## Reacciones de hipersensibilidad inmediata en la vía respiratoria superior, el tubo digestivo y la piel

La **rinitis alérgica,** también llamada fiebre del heno, es quizás la más frecuente de las enfermedades alérgicas y es una consecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata a alérgenos frecuentes, como el polen de las plantas o los ácaros del polvo doméstico, localizados en la vía respiratoria superior por inhalación. Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas son el edema de la mucosa, la infiltración leucocítica con abundantes eosinófilos, la secreción de moco, la tos, los estornudos y la dificultad respiratoria. La conjuntivitis alérgica con prurito se asocia con frecuencia a la rinitis. Las evaginaciones focales de la mucosa nasal, llamadas pólipos nasales, llenos de líquido de edema y de eosinófilos pueden aparecer en los pacientes que sufren brotes repetitivos frecuentes de rinitis alérgica. Los antihistamínicos son los fármacos que más se utilizan para tratar la rinitis alérgica.

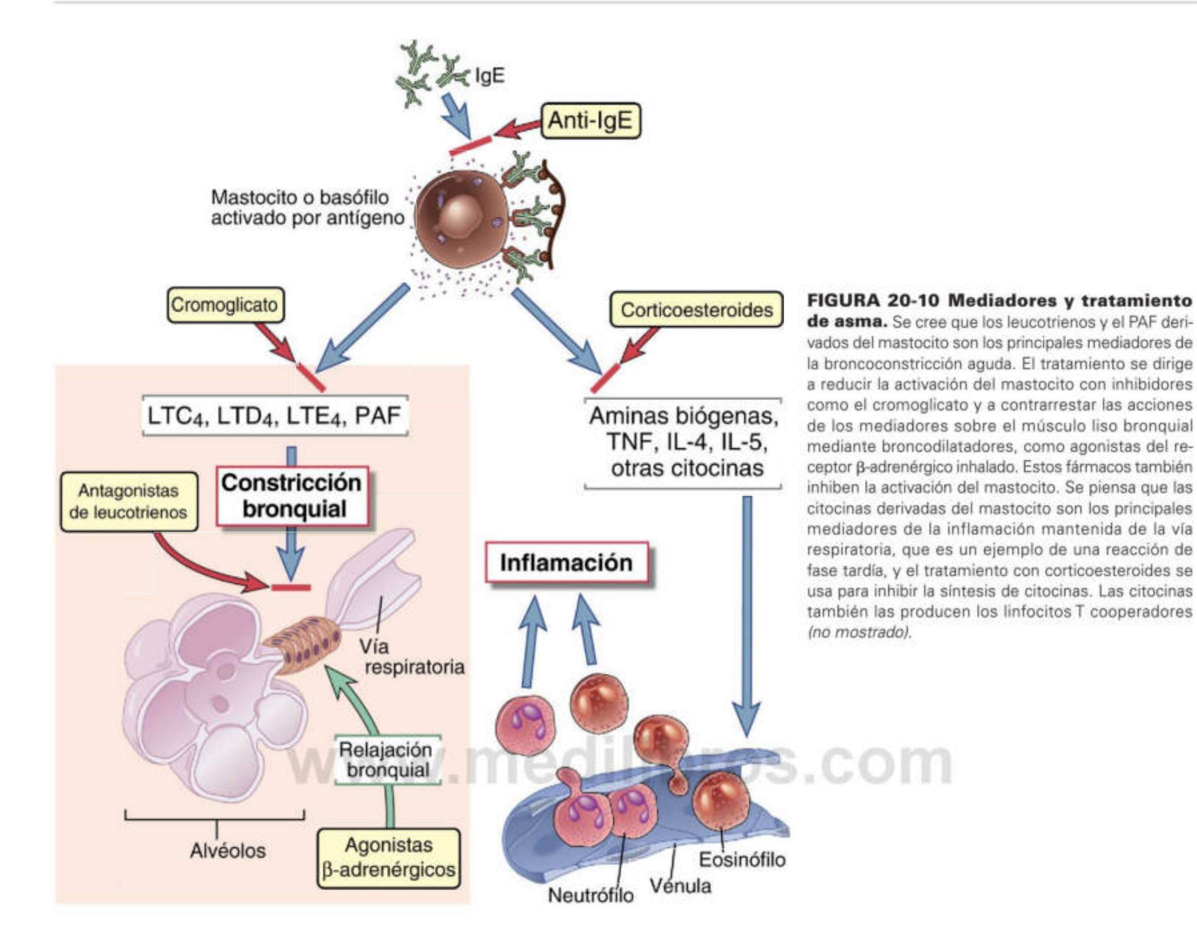



**FIGURA 20-10 Mediadores y tratamiento de asma.** Se cree que los leucotrienos y el PAF derivados del mastocito son los principales mediadores de la broncoconstricción aguda. El tratamiento se dirige a reducir la activación del mastocito con inhibidores como el cromoglicato y a contrarrestar las acciones de los mediadores sobre el músculo liso bronquial mediante broncodilatadores, como agonistas del receptor β-adrenérgico inhalado. Estos fármacos también inhiben la activación del mastocito. Se piensa que las citocinas derivadas del mastocito son los principales mediadores de la inflamación mantenida de la vía respiratoria, que es un ejemplo de una reacción de fase tardía, y el tratamiento con corticoesteroides se usa para inhibir la síntesis de citocinas. Las citocinas también las producen los linfocitos T cooperadores *(no mostrado).*



Las **alergias a los alimentos** son reacciones de hipersensibilidad inmediata a alimentos ingeridos que conducen a la liberación de mediadores de los mastocitos de la mucosa y submucosa intestinales del tubo digestivo, incluida la orofaringe. Las manifestaciones clínicas resultantes incluyen el prurito, el edema tisular, el aumento del peristaltismo, el aumento de la secreción epitelial de líquido y los síntomas asociados de tumefacción orofaringe, vómitos y diarrea. La rinitis, la urticaria y el broncoespasmo leve se asocian a menudo a las reacciones alérgicas a los alimentos, lo que es indicativo de la circulación sistémica del antígeno, y en ocasiones puede producirse una anafilaxia sistémica. Se han descrito reacciones alérgicas a muchos tipos diferentes de alimentos, pero algunos de los más frecuentes son los cacahuetes y el marisco. Los sujetos pueden ser suficientemente sensibles a estos alérgenos como para que se produzcan reacciones sistémicas graves en respuesta a pequeñas ingestiones accidentales.

Las reacciones alérgicas frecuentes en la piel son la **urticaria** y la **dermatitis atópica.** La urticaria, o los habones, es una reacción aguda de habón y eritema inducida por mediadores de los mastocitos y ocurre en respuesta al contacto local directo con un alérgeno o después de que el alérgeno entre en la circulación. Como la reacción que surge está mediada en gran medida por la histamina, los antihistamínicos (antagonistas del receptor $H_1$) pueden atenuar esta respuesta y son la piedra angular del tratamiento. La urticaria puede persistir durante varias horas o días. La dermatitis atópica (también referida con frecuencia como eccema) forma parte de la tríada atópica (dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma) pero puede aparecer también de forma aislada. Es un trastorno cutáneo frecuente que puede deberse a una reacción de fase tardía a un alérgeno en la piel. En la reacción cutánea en fase tardía, el TNF, la IL-4 y otras citocinas, probablemente derivadas de los linfocitos $T_H2$ y de los mastocitos, actúan sobre las células endoteliales venulares para promover la inflamación. Como sería de esperar para una respuesta mediada por citocinas, los antihistamínicos no inhiben la reacción inflamatoria de fase tardía. Puede bloquearse mediante un tratamiento con corticoesteroides, que inhiben la síntesis de citocinas. Los niños con alteraciones génicas en la función de barrera de la piel, debidas a mutaciones en el gen que codifica la filagrina, son muy propensos a padecer dermatitis atópica, y estos niños acaban a menudo desarrollando asma.

## Inmunoterapia para las enfermedades alérgicas

Además del tratamiento dirigido a las consecuencias de la hipersensibilidad inmediata, mencionadas antes, los inmunólogos clínicos intentan a menudo limitar el comienzo de las reacciones alérgicas con tratamientos dirigidos a alterar la respuesta inmunitaria específica contra el alérgeno. Se han ideado varios protocolos de inmunoterapia empíricos que inducen múltiples

cambios asociados a su eficacia. En uno de los métodos, llamado **desensibilización,** se administran de forma repetida y por vía subcutánea pequeñas cantidades de antígeno. Como resultado de este tratamiento, las concentraciones de IgE específica disminuyen y los títulos de IgG a menudo aumentan, lo que quizás inhiba más la producción de IgE al neutralizar al antígeno y mediante la retroalimentación por anticuerpos (v. capítulo 12). Es posible que la desensibilización pueda actuar induciendo la tolerancia específica del linfocito T o cambiando el fenotipo predominante de linfocitos específicos frente al antígeno T de $T_H2$ a $T_H1$; sin embargo, no hay pruebas claras que apoyen ninguna de estas hipótesis. Los efectos beneficiosos de la desensibilización pueden producirse en cuestión de horas, mucho antes de los cambios en las concentraciones de IgE. Se desconoce el mecanismo preciso, pero este método ha evitado respuestas anafilácticas agudas a antígenos proteínicos (p. ej., veneno de insectos) o fármacos vitales (p. ej., penicilina). Aunque muchas personas con trastornos atópicos crónicos más frecuentes, como la fiebre del heno y el asma, se benefician del tratamiento de desensibilización, la eficacia global para los trastornos alérgicos es más variable.

Un método que se utiliza para alterar la respuesta inmunitaria específica contra el alérgeno es la administración sistémica de los anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE mencionados antes, y un anticuerpo frente a la subunidad compartida de los receptores para la IL-4 y la IL-13, que se han mostrado eficaces en ensayos clínicos en un subgrupo de pacientes con asma y dermatitis atópica. También se encuentran en ensayos clínicos anticuerpos contra la IL-4 y la IL-5.

## LAS FUNCIONES PROTECTORAS DE LAS REACCIONES INMUNITARIAS MEDIADAS POR LA IgE Y LOS MASTOCITOS

Aunque la mayoría de nuestros conocimientos de las reacciones mediadas por la IgE y los mastocitos proceden de análisis de la hipersensibilidad inmediata, es lógico suponer que estas respuestas han evolucionado porque proporcionan funciones protectoras. Esta suposición se ve apoyada por la correlación de ciertos tipos de infecciones con concentraciones elevadas de IgE y eosinofilia. Los estudios realizados en ratones que carecen de IgE, citocinas $T_H2$ o mastocitos han proporcionado pruebas que demuestran que las respuestas mediadas por la IgE y los mastocitos son importantes en la defensa frente a ciertos tipos de infección.

***Una función protectora importante de las reacciones inmunitarias iniciadas por la IgE es la erradicación de parásitos helmintos.*** La muerte de los helmintos mediada por el eosinófilo es una defensa eficaz contra estos microorganismos (fig. 20-11; v. capítulo 10). Las actividades de la IL-4 y la IL-13 en la producción de IgE y de la IL-5 en la activación del eosinófilo contribuyen a una defensa coordinada contra los helmintos. Además, la activación del mastocito dependiente de la IgE en el tubo digestivo promueve la expulsión de los parásitos al aumentar el peristaltismo y la producción de moco. Estudios realizados en ratones han puesto de manifiesto las funciones beneficiosas de la IgE y de los mastocitos. Por ejemplo, los ratones tratados con anticuerpos anti–IL-4 y los ratones con los genes de la IL-4 inactivados no producen IgE y parecen más proclives que los animales normales a algunas infecciones por helmintos. Los ratones con genes de la IL-5 inactivados, que son incapaces de activar los eosinófilos, también muestran una mayor propensión a algunas infestaciones por helmintos. Además, los ratones con deficiencias génicas de mastocitos muestran una mayor

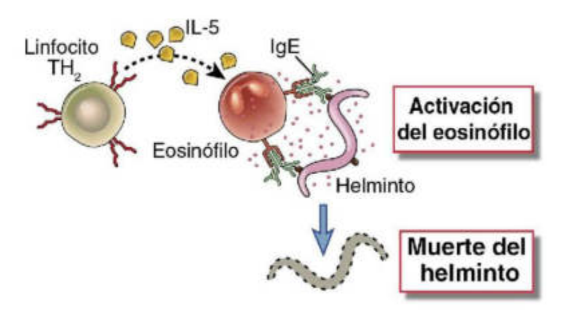



**FIGURA 20-11 Activación de los eosinófilos para que maten a los helmintos.** La IL-5 secretada por los linfocitos $T_H2$ aumenta la capacidad de los eosinófilos de matar a los helmintos. El entrecruzamiento de los FcεR1 en los eosinófilos por la IgE unida a los antígenos del helminto también induce la desgranulación del eosinófilo, lo que libera enzimas tóxicas para los parásitos.

tendencia a la infección por larvas de garrapatas y se les puede transferir inmunidad mediante la transferencia adoptiva de IgE específica y mastocitos (pero no de cualquiera de ellos por separado). Las larvas se erradican gracias a la reacción de fase tardía.

***Los mastocitos desempeñan una función protectora importante como parte de la respuesta inmunitaria innata a las infecciones bacterianas y venenos.*** Los estudios realizados en ratones han indicado que mecanismos independientes de la IgE pueden activar los mastocitos en el curso de una infección bacteriana aguda y que los mediadores que liberan son fundamentales para eliminar la infección. Los ratones con deficiencias de mastocitos son menos capaces de eliminar la infección bacteriana aguda del peritoneo y tienen más probabilidades de morir que los ratones normales. La función protectora de los mastocitos en este marco está mediada por el TNF y depende de la llegada de neutrófilos al peritoneo estimulada por el TNF, en concreto, de la reacción de fase tardía. Los mecanismos por los que los mastocitos se activan durante las respuestas inmunitarias innatas a la infección bacteriana son desconocidos, pero pueden tener relación con la activación del complemento por la vía alternativa, lo que lleva a la liberación de C5a, que desencadena directamente la desgranulación del mastocito. También es posible que la vía clásica del complemento puedan activarla anticuerpos naturales producidos por linfocitos B-1, que reconocen microorganismos patógenos frecuentes. Los productos bacterianos pueden activar también los mastocitos al unirse a receptores del tipo *toll* expresados por los mastocitos.

Se ha demostrado que las proteasas derivadas del mastocito destruyen algunos venenos de serpientes e insectos en los ratones y la IgE específica frente al veneno confiere protección frente al envenenamiento. Esta es una forma inusual de «inmunidad innata» contra un encuentro potencialmente mortal con microorganismos no microbianos.

## RESUMEN

- La hipersensibilidad inmediata es una reacción inmunitaria desencadenada por la unión del antígeno a los mastocitos con la IgE ya unida, lo que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios.
- Los pasos en el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata son la exposición a un antígeno (alérgeno) que estimula respuestas $T_H2$ y la producción de IgE, la unión

de la IgE a receptores para el Fcε en los mastocitos, el entrecruzamiento de la IgE y de los receptores para el Fcε por el alérgeno, la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores.

- Los sujetos proclives a las reacciones de hipersensibilidad inmediata se llaman atópicos y a menudo tienen más IgE en la sangre y más receptores específicos para el Fc de la IgE por mastocito que los sujetos no atópicos. La síntesis de IgE la induce la exposición al antígeno y la IL-4 secretada por los linfocitos $T_{FH}$.
- Los mastocitos derivan de precursores de la médula ósea que maduran en los tejidos. Expresan el receptor de afinidad alta para la IgE (FcεRI) y contienen gránulos citoplásmicos en los que almacenan varios mediadores inflamatorios. Los subgrupos de mastocitos, incluidos los mastocitos de mucosas y del tejido conjuntivo, pueden producir diferentes mediadores. Los basófilos son un tipo de granulocito circulante que expresa receptores para la Fcε de afinidad alta y contiene gránulos con un contenido similar al de los mastocitos.
- Los eosinófilos son una clase especial de granulocito; son reclutados en las reacciones inflamatorias por quimiocinas e IL-4 y activados por la IL-5. Los eosinófilos son células efectoras implicadas en la muerte de los parásitos. En las reacciones alérgicas, los eosinófilos contribuyen a la lesión tisular.
- En la unión del antígeno a la IgE situada en la superficie de los mastocitos o los basófilos, los receptores para la Fcε de afinidad alta son entrecruzados y activan segundos mensajeros intracelulares que llevan a la liberación del gránulo y a la síntesis de nuevos mediadores. Los mastocitos y basófilos activados producen tres importantes clases de mediadores: aminas biógenas, como la histamina; mediadores lipídicos, como las prostaglandinas, los leucotrienos y el PAF; y citocinas, como el TNF, la IL-4, la IL-13 y la IL-5.
- Las aminas biógenas y los mediadores lipídicos producen las reacciones vasculares y musculares lisas rápidas de la hipersensibilidad inmediata, como la vasodilatación, la fuga y el edema vasculares, la broncoconstricción y la hipermotilidad intestinal. Las citocinas liberadas por los mastocitos y los linfocitos $T_H2$ median la reacción de fase tardía, que es una reacción inflamatoria que implica la infiltración por neutrófilos y eosinófilos.
- La propensión a las enfermedades alérgicas se hereda y las variaciones alélicas de varios genes se han asociado al asma alérgica. La propensión génica interactúa con factores ambientales para dar lugar a la atopia.
- Varios órganos muestran distintas formas de hipersensibilidad inmediata en las que intervienen diferentes mediadores y tipos celulares diana. La forma más grave es una reacción sistémica llamada choque anafiláctico. El asma es una manifestación de la hipersensibilidad inmediata y de las reacciones de fase tardía en el pulmón. La rinitis alérgica (fiebre del heno) es la enfermedad alérgica más frecuente de la vía respiratoria superior. Los alérgenos alimentarios pueden producir diarrea y vómitos. En la piel, la hipersensibilidad inmediata se manifiesta en forma de reacciones de habón y eritema y de fase tardía, y puede llevar al eccema crónico.
- El tratamiento farmacológico pretende inhibir la producción de mediadores en el mastocito y bloquear o contrarrestar los efectos de los mediadores liberados en los órganos diana. El objetivo de la inmunoterapia es evitar o reducir las respuestas $T_H2$ a alérgenos específicos y la producción de IgE.
- Las reacciones de hipersensibilidad inmediata proporcionan protección contra las infecciones helmínticas al promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por la IgE y los eosinófilos y el peristaltismo intestinal. Los mastocitos también pueden intervenir en las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones bacterianas.



## LECTURAS RECOMENDADAS

### IgE y linfocitos $T_H2$

Wu LC, Zarrin AA: The production and regulation of IgE by the immune system, *Nature Reviews Immunology*, 2014.

### Mastocitos y eosinófilos

Abraham SN: St John AL: Mast cell–orchestrated immunity to pathogens, *Nature Reviews Immunology* 10:440-452, 2010.

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease, *Nature Medicine* 18:693-704, 2012.

Gilfillan AM, Tkaczyk C: Integrated signalling pathways for mast-cell activation, *Nature Reviews Immunology* 6:218-230, 2006.

Gurish MF, Austen KF: Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets, *Immunity* 37:25-33, 2012.

Kalesnikoff J, Galli SJ: New developments in mast cell biology, *Nature Immunology* 9:1215-1223, 2008.

Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R: New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE, *Advances in Immunology* 98:85-120, 2008.

Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil, *Annual Review of Immunology* 24:147-174, 2006.

Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD: IgE, mast cells, basophils, and eosinophils, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125:S73-S80, 2010.

### Enfermedades alérgicas

Bossé Y: Genome-wide expression quantitative trait loci analysis in asthma, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 3:443-452, 2013.

Bufford JD, Gern JE: The hygiene hypothesis revisited, *v-vi Immunology and Allergy Clinics of North America* 25:247-262, 2005.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445-454, 2008.

Gould HJ, Sutton BJ: IgE in allergy and asthma today, *Nature Reviews Immunology* 8:205-217, 2008.

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nature Medicine* 18:673-683, 2012.

Holloway JW, Yang IA, Holgate ST: Genetics of allergic disease, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125:S81-S94, 2010.

Kauffmann F, Demenais F: Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130:1229-1240, 2012.

Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT: The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity, *Nature Immunology* 11:577-584, 2010.

Lambrecht BN, Hammad H: Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma, *Immunity* 31:412-424, 2009.

Licona-Limon P, Kim LK, Flavell RA: $T_H2$, allergy and group 2 innate lymphoid cells, *Nature Immunology* 14:536-542, 2013.

CAPÍTULO

21

# Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas



La integridad del sistema inmunitario es esencial para la defensa contra los microorganismos infecciosos y sus productos tóxicos y, por tanto, para la supervivencia de todos los sujetos. Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden llevar a trastornos graves y a menudo mortales, que se llaman en conjunto **enfermedades por inmunodeficiencias.** Estas enfermedades se clasifican ampliamente en dos grupos. Las **inmunodeficiencias congénitas** o **primarias** son defectos génicos que aumentan la propensión a las infecciones y que se manifiestan con frecuencia en la lactancia y la infancia, pero a veces en fases posteriores de la vida. Se calcula que en EE. UU. alrededor de 1 de cada 500 sujetos nace con un defecto en algún componente del sistema inmunitario, aunque solo una pequeña proporción se afecta lo suficiente como para sufrir complicaciones peligrosas para la vida. Las **inmunodeficiencias adquiridas** o **secundarias** no son hereditarias, sino que aparecen como consecuencia de la malnutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o la infección de las células del sistema inmunitario, sobre todo por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el microorganismo etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida). Este capítulo describe los principales tipos de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, poniendo énfasis en su patogenia y en los componentes del sistema inmunitario que participan en estos trastornos.



## GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA

Antes de empezar nuestra exposición de enfermedades individuales, es importante resumir algunas características generales de las inmunodeficiencias.

- ***La principal consecuencia de la inmunodeficiencia es una mayor propensión a la infección.*** La naturaleza de la infección en un paciente en particular depende en gran medida del componente del sistema inmunitario que sea defectuoso (tabla 21-1). La deficiencia de la inmunidad humoral da lugar habitualmente a una mayor propensión a la infección por bacterias encapsuladas y formadoras de pus y por algunos virus, mientras que los defectos en la inmunidad celular llevan a la infección por virus y otros microbios intracelulares. Las deficiencias combinadas de las inmunidades humoral y celular hacen a los pacientes proclives a infecciones provocadas por todas las clases de microorganismos. Los pacientes con inmunodeficiencias, especialmente aquellos con defectos en la inmunidad celular, acuden a menudo con infecciones por microbios con los que las personas sanas se encuentran con frecuencia, pero eliminan con eficacia; de tales infecciones se dice que son oportunistas. Los defectos en la inmunidad innata pueden dar lugar a diferentes categorías de infecciones microbianas, dependiendo de la vía o del tipo celular afectado. Las deficiencias del complemento, por ejemplo, imitan a las deficiencias de anticuerpos en su presentación clínica, mientras que las deficiencias de linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) dan lugar sobre todo a

**TABLA 21-1 Características de las inmunodeficiencias que afectan a los linfocitos T o B**

| Característica | Deficiencia de linfocitos B | Deficiencia de linfocitos T |
|---|---|---|
| Propensión a la infección | Bacterias piógenas (otitis, neumonía, meningitis, osteomielitis), bacterias entéricas y virus, algunos parásitos | *Pneumocystis jiroveci*, muchos virus, micobacterias atípicas, hongos |
| **Diagnóstico** | | |
| Concentraciones séricas de Ig | Reducidas | Normales o reducidas |
| Reacciones de HTR a antígenos frecuentes | Normales | Reducidas |
| Morfología de los tejidos linfáticos | Folículos y centros germinales reducidos o nulos (zonas de linfocitos B) | Folículos habitualmente normales, pueden estar reducidas las regiones corticales parafoliculares (zonas de linfocitos T) |

*HTR*, hipersensibilidad de tipo retardado.

infecciones víricas recurrentes. Hay cada vez más pruebas de que los adultos con infecciones recurrentes o graves albergan mutaciones en los genes que regulan la función inmunitaria. La disponibilidad de métodos nuevos rápidos y eficientes de secuenciación del ADN ha potenciado de forma exponencial la capacidad de identificar *loci* génicos específicos que, cuando mutan, confieren proclividad a las infecciones provocadas por microorganismos patógenos.

- ***Los pacientes con inmunodeficiencias también son proclives a ciertos tipos de cáncer.*** Muchos de estos cánceres parecen causados por virus oncógenos, como el virus de Epstein-Barr y el del papiloma humano. Se observa más a menudo una mayor incidencia de cáncer en las inmunodeficiencias por linfocitos T, porque, como se expuso en el capítulo 18, los linfocitos T desempeñan una función importante en la vigilancia contra los tumores oncógenos.
- ***Ciertas inmunodeficiencias se asocian, paradójicamente, a una mayor incidencia de autoinmunidad.*** El mecanismo de esta asociación no es del todo conocido.
- ***La inmunodeficiencia puede deberse a defectos en el desarrollo o activación del linfocito o a defectos en los mecanismos efectores de las inmunidades innata y adaptativa.*** Las enfermedades por inmunodeficiencia tienen manifestaciones clínicas anatomopatológicas heterogéneas, en parte debido a que diferentes enfermedades afectan a diferentes componentes del sistema inmunitario.

En este capítulo describiremos en primer lugar las inmunodeficiencias congénitas, incluidos los defectos en los componentes del sistema inmunitario innato y los defectos en los brazos humoral y celular del sistema inmunitario adaptativo. Concluiremos con una exposición de las inmunodeficiencias adquiridas, poniendo énfasis en el sida.

## INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (PRIMARIAS)

***En diferentes inmunodeficiencias congénitas, la alteración causal puede estar en componentes del sistema innato, en diferentes estadios del desarrollo del linfocito o en las respuestas de los linfocitos maduros al estímulo antigénico.*** Las alteraciones hereditarias que afectan a la inmunidad innata suelen afectar a la vía del complemento o a los fagocitos. Las alteraciones en el desarrollo del linfocito pueden deberse a mutaciones en genes que codifican enzimas, adaptadores, proteínas de transporte y factores de transcripción. Estos defectos hereditarios y las correspondientes rupturas dirigidas en los ratones han resultado útiles para aclarar los mecanismos de desarrollo y función del linfocito (v. capítulo 8). Las alteraciones en el desarrollo y la función del linfocito B dan lugar a una producción deficiente de anticuerpos y se diagnostican por una reducción en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (Ig), respuestas defectuosas de anticuerpos a la vacunación y, en algunos casos, un número reducido de linfocitos B en la circulación o en los tejidos linfáticos o por la falta de células plasmáticas en los tejidos (v. tabla 21-1). Las alteraciones en la maduración y función del linfocito T llevan a una inmunidad celular defectuosa y pueden dar lugar también a una menor producción de anticuerpos dependientes del linfocito T. Las inmunodeficiencias primarias del linfocito T se diagnostican por un número reducido de linfocitos T en la sangre periférica, bajas respuestas proliferativas de linfocitos sanguíneos a los activadores policlonales del linfocito T, como la fitohemaglutinina y reacciones cutáneas deficientes de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) frente a antígenos microbianos ubicuos, como antígenos de *Candida.* Los defectos en las inmunidades humoral y celular se clasifican como inmunodeficiencias combinadas graves. En los siguientes apartados describiremos las inmunodeficiencias causadas por mutaciones hereditarias de los genes que codifican componentes del sistema inmunitario innato o de genes necesarios para el desarrollo y activación del linfocito. Concluiremos con una breve exposición de las estrategias terapéuticas existentes para estas enfermedades.



### Defectos en la inmunidad innata

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa contra los microorganismos infecciosos. Dos importantes componentes de la inmunidad innata son los fagocitos y el complemento, que participan en las fases efectoras de la inmunidad adaptativa. Por tanto, los trastornos congénitos de los fagocitos y del sistema del complemento dan lugar a infecciones recurrentes. Las deficiencias del complemento se detallaron en el capítulo 13. Se han descrito deficiencias en las vías clásica y alternativa del complemento, así como en la vía de la lectina.

En este apartado del capítulo expondremos algunos ejemplos de trastornos congénitos del fagocito (tabla 21-2) y de defectos heredados del receptor del tipo *toll* (TLR) y de la vía del IL-12/IFN-γ. Los defectos del fagocito dan lugar generalmente a infecciones de la piel y de la vía respiratoria por bacterias u hongos, y entre estos últimos predominan especies de *Aspergillus* y *Candida.* Son también frecuentes los abscesos de asiento profundo y la estomatitis oral. Los defectos en las señales del TLR y en las señales del interferón del tipo I pueden contribuir a infecciones piógenas recurrentes, así como a infecciones víricas graves; los defectos en la vía de la IL-12 y el IFN-γ están aumentan la propensión a microorganismos patógenos intracelulares, particularmente a las infecciones micobacterianas.

**TABLA 21-2 Trastornos congénitos de la inmunidad innata**

| Enfermedad | Deficiencias funcionales | Mecanismo del defecto |
|---|---|---|
| Enfermedad granulomatosa crónica | Producción defectuosa de especies reactivas del oxígeno por los fagocitos; infecciones bacterianas intracelulares y micóticas recurrentes | Mutación de genes del complejo oxidasa del fagocito; phox-91 (subunidad α del citocromo $b_{558}$) es mutada en la forma ligada al cromosoma X |
| Deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 1 | Adhesión y migración defectuosas del leucocito ligadas a expresión reducida o nula de integrinas $\beta_2$; infecciones bacterianas y micóticas recurrentes | Mutaciones en el gen que codifica la cadena β (CD18) de las integrinas $\beta_2$ |
| Deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 2 | Rodadura y migración defectuosas del leucocito a los tejidos ligadas a expresión reducida o nula de ligandos del leucocito para las selectinas E y P endoteliales, lo que impide la migración del leucocito a los tejidos; infecciones bacterianas y micóticas recurrentes | Mutaciones en el gen que codifica el transportador 1 de la GDP-fucosa, necesario para el transporte de la fucosa al Golgi y su incorporación al sialil Lewis X |
| Deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 3 | Adhesión y migración defectuosas del leucocito a los tejidos ligadas a defectos en las señales de dentro afuera estimuladas por quimiocina y, por tanto, activación defectuosa de las integrinas | Mutaciones en el gen que codifica KINDLIN-3, una proteína del citoesqueleto ligada a señales de dentro afuera. |
| Síndrome de Chédiak-Higashi | Fusión de vesículas y función lisosómica defectuosas en neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos y muchos otros tipos celulares; infecciones recurrentes por bacterias piógenas | Mutación en LYST que lleva a un defecto en la exocitosis de gránulos secretores y en la función lisosómica |
| Deficiencias de linfocitos NK | Linfocitos NK reducidos o nulos | Mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción GATA-2 y en el gen que codifica la ADN-helicasa MCM-4 |
| Defectos en las señales del receptor del tipo *toll* | Infecciones recurrentes debidas a defectos en las señales del TLR y el CD40 y producción defectuosa de interferón del tipo I | Las mutaciones en *TLR3, TRIF, TBK1, NEMO, UNC93B, MyD88, IκBα* e *IRAK-4* afectan a la activación del NF-κB en sentido 3 de los receptores del tipo *toll* |
| Propensión mendeliana a las enfermedades micobacterianas | Enfermedades graves causadas por micobacterias ambientales no tuberculosas y BCG | Mutaciones en *IL-12p40, IL-12RB, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO* e *ISG15* |

*BCG*, bacilo de Calmette-Guérin; *IRAK-4*, cinasa 4 asociada al receptor para la IL-1; *LYST*, proteína del tráfico lisosómico; *NEMO*, modulador esencial del NF-κB.



***Actividades microbicidas defectuosas de los fagocitos: enfermedad granulomatosa crónica***

***La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se debe a mutaciones en los componentes del complejo enzimático de la oxidasa (phox) del fagocito.*** Es una enfermedad rara, que se calcula que afecta a alrededor de 1 por millón de habitantes en EE. UU. Aproximadamente dos terceras partes de los casos muestran un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, mientras que en el resto el patrón es autosómico recesivo. La forma ligada al cromosoma X más frecuente de la enfermedad se debe a una mutación en el gen que codifica la subunidad α de 91 kDa del citocromo $b_{558}$, una proteína integral de la membrana también conocida por phox-91. Esta mutación da lugar a una producción defectuosa de anión superóxido, una de las diversas especies reactivas del oxígeno, que constituye un mecanismo microbicida importante de los fagocitos, especialmente neutrófilos (v. capítulo 4). Las mutaciones en otros componentes del complejo phox contribuyen a las formas autosómicas recesivas de la EGC. La producción defectuosa de especies reactivas del oxígeno hace que los microbios fagocitados no mueran.

La EGC se caracteriza por infecciones recurrentes por hongos y bacterias intracelulares, como *Staphylococcus*, habitualmente desde el principio de la infancia. La infección invasora por el hongo *Aspergillus* es la principal causa de muerte. Muchos de los microorganismos que son particularmente problemáticos en los pacientes con EGC producen catalasa, que destruye el peróxido de hidrógeno microbicida que pueden producir las células del anfitrión a partir del radical superóxido residual del oxígeno reactivo. Como los fagocitos no controlan las infecciones, estimulan respuestas inmunitarias celulares crónicas, lo que da lugar a una activación del macrófago mediada por el linfocito T y a la formación de granulomas compuestos de macrófagos activados. Probablemente, estos macrófagos activados intentan eliminar los microbios a pesar de la producción defectuosa de especies reactivas del oxígeno. Este aspecto histológico es la base del nombre del trastorno. La enfermedad es a menudo mortal, incluso con un tratamiento antibiótico intensivo.

La citocina interferón γ (IFN-γ) aumenta la transcripción del gen que codifica phox-91 y también estimula otros componentes del complejo enzimático oxidasa del fagocito. Por tanto, el IFN-γ estimula la producción de superóxido por los neutrófilos de la EGC, especialmente en casos en los que la porción codificadora del gen de phox-91 está intacta, pero su transcripción reducida. Una vez que la producción de superóxido por el neutrófilo se restaura a alrededor del 10% de los valores normales, la resistencia a la infección mejora mucho. El tratamiento con IFN-γ se utiliza ahora con frecuencia para el tratamiento de la EGC ligada al cromosoma X.

***Deficiencias en la adhesión del leucocito***

***Las deficiencias en la adhesión del leucocito son un grupo de trastornos autosómicos recesivos causados por defectos en los leucocitos y en las moléculas de adhesión endoteliales.*** Estas enfermedades se caracterizan por la falta de reclutamiento del leucocito, particularmente el neutrófilo, en los lugares de infección, lo que provoca una periodontitis intensa y otras infecciones recurrentes desde el principio de la vida y la incapacidad de producir pus. Mutaciones en diferentes genes producen diferentes tipos de deficiencias en la adhesión del leucocito.

- ***La deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 1 (DAL-1)*** es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por infecciones bacterianas y micóticas recurrentes y una mala curación de las heridas. En estos pacientes, la mayoría de las funciones que dependen de la adhesión del leucocito son anómalas. Estas funciones son la adherencia al endotelio, la agregación y quimiotaxia del neutrófilo, la fagocitosis y la citotoxicidad mediada por neutrófilos, linfocitos NK y linfocitos T. La base molecular del defecto es la falta o expresión reducida de las integrinas $\beta_2$ (heterodímeros de las familias de glucoproteínas CD18 y CD11) debido a varias mutaciones del gen del CD18. Las integrinas $\beta_2$ son el antígeno asociado a la función del leucocito 1 (LFA-1 o CD11aCD18), Mac-1 (CD11bCD18) y p150,95 (CD11cCD18). Estas proteínas participan en la adhesión de los leucocitos a otras células, sobre todo a las células endoteliales, y en la unión de los linfocitos T a la célula presentadora de antígenos (APC) (v. capítulo 3).
- ***La deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 2 (DAL-2)*** es otro raro trastorno con unas manifestaciones clínicas similares a la DAL-1, pero que no se debe a defectos de las integrinas. La DAL-2 se debe a una falta de sialil Lewis X, el ligando glucídico tetrasacárido que hay en los neutrófilos y otros leucocitos necesario para unirse a las selectinas E y P que hay en el endotelio activado por citocinas (v. capítulo 3). Este defecto se debe a una mutación en un transportador de GDP-fucosa responsable del transporte de la fucosa al Golgi, lo que da lugar a una incapacidad de sintetizar sialil Lewis X. La falta de sialil Lewis X provoca un defecto en la unión de los leucocitos al endotelio, la imposibilidad de que «rueden» y, por tanto, el reclutamiento defectuoso de leucocitos en los lugares de infección. Esta anomalía de la fucosilación observada en la DAL-2 contribuye también a un fenotipo de grupo sanguíneo Bombay, que es la falta de los antígenos del grupo sanguíneo A o B debido a la falta del precursor fucosilado glucano nuclear H. La DAL-2 también se asocia a retraso mental y otros defectos del desarrollo.
- ***La deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 3 (DAL-3)*** consiste en un defecto en la vía de señalización de dentro-fuera que media la activación de la integrina inducida por las quimiocinas, que es necesaria para que los leucocitos se unan firmemente al endotelio (v. capítulo 3). En un subgrupo de pacientes se debe a mutaciones en el gen que codifica KINDLIN-3, una proteína que se une a la cola citoplásmica de algunas integrinas y participa en la transmisión de señales. También se observa un aumento de las hemorragias en los sujetos con mutaciones de KINDLIN-3 debido a la disfunción de las integrinas de las plaquetas.

### Defectos en los linfocitos NK y los fagocitos

Hay pacientes (poco frecuentes) que carecen de linfocitos NK por mutaciones autosómicas dominantes en el gen que codifica el factor de transcripción GATA-2. La pérdida de la actividad de GATA-2 da lugar a una reducción de poblaciones precursoras en la médula ósea y una pérdida resultante de linfocitos NK, así como a descensos de los monocitos, las células dendríticas y los linfocitos B. Las mutaciones autosómicas recesivas en MCM4 (componente del complejo del mantenimiento del minicromosoma 4), una ADN-helicasa, también resulta en una pérdida de los linfocitos NK acompañada de una insuficiencia suprarrenal y un retraso del crecimiento. Las mutaciones autosómicas recesivas en el CD16 (FcγRIIIA), un receptor para el Fc que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), dan lugar a una pérdida de la función del linfocito NK que va más allá de la pérdida de la actividad ADCC. No está claro por qué es necesario el CD16 para la función del linfocito NK. Los pacientes acuden con infecciones graves por virus sobre todo de las familias de virus del herpes y del virus del papiloma.

El ***síndrome de Chédiak-Higashi*** es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por infecciones recurrentes por bacterias piógenas, albinismo oculocutáneo parcial e infiltración de varios órganos por linfocitos no neoplásicos. Los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos de estos pacientes contienen lisosomas gigantes. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica la proteína LYST, que regula el tráfico lisosómico intracelular. Las mutaciones resultan en la fusión defectuosa del fagosoma al lisosoma en los neutrófilos y los macrófagos (lo que reduce la resistencia a la infección), la formación defectuosa del melanosoma en los melanocitos (lo que causa el albinismo) y provoca alteraciones lisosómicas en las células del sistema nervioso (lo que provoca defectos neurales) y en las plaquetas (lo que provoca trastornos hemorrágicos). Se forman lisosomas gigantes en los neutrófilos durante la maduración de estas células a partir de los precursores mielocíticos. Algunos de estos precursores de los neutrófilos mueren prematuramente, lo que da lugar a una leucopenia moderada. Los neutrófilos que sobreviven pueden contener cantidades reducidas de enzimas lisosómicas que normalmente intervienen en la muerte de los microbios. Estas células también muestran una quimiotaxia y fagocitosis defectuosas, lo que contribuye más a su deficiente actividad microbicida. La función del linfocito NK está alterada en estos pacientes, probablemente debido a una anomalía en los gránulos citoplásmicos que almacenan las proteínas que median la citotoxicidad. La gravedad del defecto en la función del linfocito T citotóxico (CTL) es variable entre los pacientes. Una cepa de ratones mutados llamada el ratón *beige* es un modelo animal del síndrome de Chédiak-Higashi. Esta cepa se caracteriza por una función deficiente del linfocito NK y lisosomas gigantes en los leucocitos. La mutación *beige* se ha situado en el *locus Lyst* del ratón.

### Defectos hereditarios de las vías del TLR, la transmisión de señales del factor nuclear κB y los interferones del tipo I

Los defectos heredados en las respuestas dependientes del TLR son raros y solo se han detectado recientemente. Los defectos en las señales generadas por los TLR tienden a causar un fenotipo clínico bastante circunscrito. En la principal vía de transmisión de señales situada en sentido 3′ de la mayoría de los TLR, así como del receptor para la interleucina 1 (IL-1R), participan el adaptador MyD88 y las cinasas IRAK-4 e IRAK-1 (v. capítulo 4) y esta vía da lugar a la inducción dependiente del factor nuclear κB (NF-κB) de citocinas proinflamatorias. Los sujetos con mutaciones en MyD88 e IRAK-4 sufren infecciones bacterianas invasoras graves al principio de la vida, especialmente neumonías neumocócicas. Más adelante, las infecciones tienden a ser de menor gravedad. Las señales generadas por el TLR3 utilizan la proteína adaptadora TRIF en lugar de MyD88 y TBK1, una cinasa de serina y treonina que actúa a continuación de TRIF para activar IRF3, así como el NF-κB de una manera no canónica. Las mutaciones autosómicas recesivas de TRIF y las mutaciones autosómicas dominantes de la ligasa E3 TRAF3 dan lugar a una propensión a la encefalitis por herpes simple. Se observa un fenotipo parecido en las mutaciones autosómicas dominantes del gen que

codifica TBK1. Los TLR 3, 7, 8 y 9 reconocen ácidos nucleicos, se localizan en los endosomas y requieren una proteína llamada UNC93B *(Uncoordinated 93b)* para funcionar. UNC93B es una proteína de la membrana del retículo endoplásmico que interactúa con los TLR endosómicos cuando se sintetizan en el retículo endoplásmico, y ayuda a transportar estos TLR a los endosomas. La proteína UNC93B también es fundamental para la transmisión de señales a partir de TLR específicos frente a ácidos nucleicos. Las mutaciones heterocigotas en el *TLR3*, así como las mutaciones homocigotas en *UNC93B*, dan lugar a la menor generación de interferón del tipo I y aumentan la propensión a la encefalitis por herpes simple.

Las señales de los TLR endosómicos transmitidas a continuación dan lugar a la síntesis y secreción de interferones del tipo I, que se unen a receptores para el interferón del tipo I y activan el factor de transcripción STAT1. En algunos pacientes, las mutaciones con pérdida de función de *STAT1* están ligadas a infecciones víricas graves, sobre todo a la encefalitis por herpes simple.

Algunas inmunodeficiencias se deben a defectos que influyen específicamente a la activación del NF-κB. Las mutaciones puntuales en el inhibidor de la cinasa κB γ (IKKγ), también conocida como modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO, del inglés *nuclear factor κB essential modulator*), un componente del complejo cinasa IκB necesario para la activación del NF-κB, contribuyen al trastorno recesivo ligado al cromosoma X conocido como displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID). En este trastorno, la diferenciación de las estructuras derivadas del ectodermo está alterada y la función inmunitaria se ve afectada de varias formas. Se ven reducidas las respuestas a las señales del TLR, así como las señales del CD40. Estos pacientes sufren infecciones por bacterias piógenas encapsuladas, así como por bacterias intracelulares como las micobacterias, los virus y hongos como *Pneumocystis jiroveci* (v. también exposición posterior en el apartado sobre los síndromes con hipergammaglobulinemia M). Se ha descrito una forma autosómica recesiva de DEA-ID en la que una mutación puntual de IκBα impide la fosforilación, la ubicuitinación y la degradación de IκBα, lo que reduce la activación del NF-κB.

### *Defectos en la vía del IL-12/IFN-γ*

La IL-12 la secretan las células dendríticas y los macrófagos, y las señales del IL-12R inducen la síntesis de IFN-γ por los linfocitos T cooperadores, los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK (v. capítulo 4). Las mutaciones en los genes que codifican IL-12p40, la cadena IL-12Rβ1 y las dos cadenas del receptor para el IFN-γ, así como algunas mutaciones de STAT1 e IKKγ/NEMO, dan lugar a una propensión a infecciones por especies de *Mycobacterium* ambientales (llamadas a menudo micobacterias atípicas), como *Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum.* Se utiliza el término proclividad mendeliana a las enfermedades por micobacterias (MSMD, del inglés *Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*) para estos trastornos en los que los sujetos están predispuestos a enfermedades graves causadas por micobacterias débilmente virulentas como las micobacterias ambientales no tuberculosas y el BCG (bacilo de Calmette-Guérin). Las mutaciones autosómicas recesivas de ISG15 (gen estimulado por el interferón 15) también producen la MSMD. ISG15 es un factor inducible por el interferón que liberan células fagocíticas como los neutrófilos e induce la secreción de IFN-γ por otras células, sobre todo por los linfocitos NK. También se ha demostrado que ISG15 actúa dentro de la célula para modificar proteínas de una forma parecida a la ubicuitina, pero es la forma secretada de esta proteína la que parece necesaria para proteger frente a las infecciones micobacterianas.

### *Defectos del desarrollo esplénico*

El desarrollo esplénico puede fallar debido a un trastorno autosómico dominante (y a veces esporádico) llamado asplenia congénita aislada. En estos pacientes se han encontrado mutaciones heterocigóticas de cambio de aminoácido en *NBX2.5*, que codifica una proteína implicada en la regulación de la transcripción del desarrollo esplénico. La asplenia también puede deberse a mutaciones en genes que controlan la lateralidad izquierda-derecha, que también afectan a otros órganos. Los pacientes con asplenia congénita tienen infecciones graves por bacterias encapsuladas, especialmente *Streptococcus pneumoniae.*

## Inmunodeficiencias combinadas graves

***Las inmunodeficiencias que afectan a las inmunidades humoral y celular se llaman inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)*** (tabla 21-3). La IDCG se debe a una alteración en el desarrollo del linfocito T con o sin defectos en la maduración del linfocito B (fig. 21-1). Cuando no hay un bloqueo en el desarrollo del linfocito B, el defecto de la inmunidad humoral se debe a la falta de la ayuda del linfocito T.

La manifestación clínica de la IDCG está dominada por infecciones graves que pueden poner la vida en peligro. Estas infecciones abarcan la neumonía, la meningitis y la bacteriemia diseminada. Entre los microorganismos más peligrosos está el hongo *Pneumocystis jiroveci,* que puede causar una neumonía grave. Muchos virus producen enfermedades graves en pacientes con IDCG. La varicela suele limitarse a la piel y las mucosas en los niños sanos y suele resolverse en días, pero en los pacientes con IDCG puede progresar hasta afectar a los pulmones, el hígado y el encéfalo. El citomegalovirus (CMV), que está presente en forma de infección latente en la mayoría de las personas, puede reactivarse y provocar una neumonía mortal en los pacientes con IDCG. Los niños con IDCG sufren habitualmente infecciones digestivas causadas por rotavirus, especies de *Crytosporidium, Giardia lamblia* y citomegalovirus, lo que conduce a la diarrea persistente y la malabsorción.

Los niños con IDCG pueden sufrir también infecciones causadas por vacunas atenuadas vivas que no son peligrosas para los niños con una inmunidad normal. Las vacunas frente a la varicela, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y los rotavirus son vacunas de virus vivos, y los niños con IDCG pueden contraer infecciones a partir de estas vacunas.

Los pacientes con IDCG pueden también presentar exantemas crónicos que se confunden a menudo con infecciones. El exantema se debe en realidad a una reacción de injerto contra anfitrión en la que los linfocitos T maternos entran en el feto pero no son rechazados (porque el feto carece de un sistema inmunitario competente) y reaccionan contra los tejidos del niño.

***Las mutaciones de los genes implicados en los diferentes pasos del desarrollo del linfocito pueden dar lugar una IDCG.*** El proceso de maduración de los linfocitos T y B a partir de la célula troncal hematopoyética hasta llegar a linfocitos maduros con competencia funcional conlleva la proliferación de progenitores iniciales del linfocito y el reordenamiento del *locus* que codifica una cadena del receptor para el antígeno seguidos de

**TABLA 21-3 Inmunodeficiencias combinadas graves**

| Enfermedad | Deficiencias funcionales | Mecanismo del defecto |
|---|---|---|
| **Defectos en las señales de las citocinas** | | |
| IDCG ligada al cromosoma X | Reducción acentuada de los linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; Ig séricas reducidas | Mutaciones de la cadena $\gamma$ del receptor común para citocina; desarrollo defectuoso del linfocito T sin señales derivadas de la IL-7 |
| Formas autosómicas recesivas | Reducción acentuada de linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; reducción de las Ig séricas | Mutaciones en *IL2RA, IL7RA, JAK3* |
| **Defectos en vías de rescate de nucleótidos** | | |
| Deficiencia de ADA | Reducción progresiva de linfocitos T, B y NK; reducción de Ig séricas | Mutaciones en el gen *ADA,* lo que lleva a la acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos |
| Deficiencia de PNP | Reducción progresiva de linfocitos T, B y NK; reducción de Ig séricas | Mutaciones en el gen *PNP,* lo que lleva a la acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos |
| **Defectos en la recombinación V(D)J** | | |
| Deficiencia de RAG1 o RAG2 para la recombinación* | Reducción de linfocitos T y B; reducción de Ig séricas; falta o deficiencia de linfocitos T y B | Defecto en la escisión durante recombinación V(D)J; mutaciones en *RAG1* o *RAG2* |
| Reparación de rotura bicatenaria y punto de control | Reducción de linfocitos T y B; reducción de Ig séricas; falta o deficiencia de linfocitos T y B | No se resuelven las horquillas durante la recombinación V(D)J; mutaciones en *ARTEMISA,* ADN-PKcs, *CERNUNNOS, LIG4, NBS1, MRE11, ATM* |
| **Desarrollo defectuoso del timo** | | |
| Punto de control en pre-TCR defectuoso | Reducción de linfocitos T; linfocitos B normales o reducidos; reducción de Ig séricas | Mutaciones en *CD45, CD3D, CD3E, ORAI1* (componente de canal de CRAC), *STIM1* |
| Síndrome de DiGeorge | Reducción de linfocitos T; linfocitos B normales; Ig séricas normales o reducidas | Eliminación de 22q11; mutaciones en el factor de transcripción T-box 1 *(TBX1)* |
| Deficiencia de FoxN1 | Aplasia tímica con desarrollo de linfocitos T defectuoso | Mutación recesiva en *FOXN1* |
| Deficiencia de la cadena $\alpha$ del TCR | No hay linfocitos T $\alpha\beta$; linfocitos T $\gamma\delta$ normales; infecciones recurrentes y autoinmunidad | Eliminación autosómica recesiva de la región C de la cadena $\alpha$ del *TCR* |
| Salida defectuosa del timo del linfocito T y generación defectuosa de señales en el linfocito T | Reducción acentuada de todos los linfocitos T periféricos | Mutaciones en *RHOH* y *MST1* |
| Pérdida selectiva de linfocitos T $CD4^+$ y generación defectuosa de señales en el linfocito T | Reducción de linfocitos T $CD4^+$ | Mutaciones en *LCK* y *UNC119* |
| **Otros defectos** | | |
| Disgenesia reticular | Reducción de linfocitos T, B y de células mielocíticas | Mutación en *AK2* |

*ADA,* adenosina desaminasa; *ADN-PKcs,* subunidad catalítica de proteína cinasa dependiente del ADN; *AK2,* adenilato cinasa 2; *ATM,* ataxia-telangiectasia mutada; *CRAC,* canal de liberación del calcio activado; *LIG4,* ADN-ligasa 4; *MRE11,* homólogo de la recombinación meiótica 11; *NBS1,* síndrome del punto de rotura de Nijmegen 1; *PNP,* nucleósido purina fosforilasa.

*Las mutaciones hipomorfas en los genes *RAG* y *ARTEMISA* pueden contribuir al síndrome de Omenn.



la selección de las células que hayan hecho reordenamientos productivos dentro del marco de lectura en un punto de control del prerreceptor para el antígeno, la expresión de las dos cadenas del receptor para el antígeno y la selección de células con especificidades útiles (v. capítulo 8). Se han descrito defectos en muchos de estos pasos en diferentes formas de IDCG. Alrededor del 50% de las IDCG son autosómicas recesivas; el resto están ligadas al cromosoma X. La causa más frecuente de IDCG autosómica recesiva es la deficiencia de la enzima adenosina desaminasa, requerida para el metabolismo de las purinas. La IDCG ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen que codifica un componente del receptor para citocinas llamado cadena $\gamma$ común.

### *El síndrome de DiGeorge y otras formas de IDCG debidas a un desarrollo defectuoso del epitelio tímico*

El desarrollo nulo o incompleto del primordio tímico conduce a una maduración defectuosa del linfocito T. El defecto más frecuente del desarrollo tímico ligado a la IDCG se observa en los niños con el ***síndrome de DiGeorge.*** Esta deficiencia selectiva del linfocito T se debe a una malformación congénita que da lugar a un desarrollo defectuoso del timo y de las glándulas paratiroides, así como de otras estructuras que se desarrollan a partir de la tercera y cuarta bolsas faríngeas durante la vida fetal. El defecto congénito se manifiesta por hipoplasia o agenesia del timo, que lleva a una maduración deficiente del linfocito T, la falta de glándulas paratiroides, que da lugar a alteraciones en la homeostasis del calcio y a torsiones musculares (tetania), el desarrollo anómalo de los grandes vasos y deformidades faciales. Diferentes pacientes pueden mostrar grados variables de estas anomalías. Esta enfermedad se debe con mayor frecuencia a una eliminación de la región cromosómica 22q11. Una línea murina con un defecto análogo en el desarrollo del timo es portadora de una mutación en un gen que codifica un factor de transcripción llamado T-box 1 (TBX1), que está dentro de la región

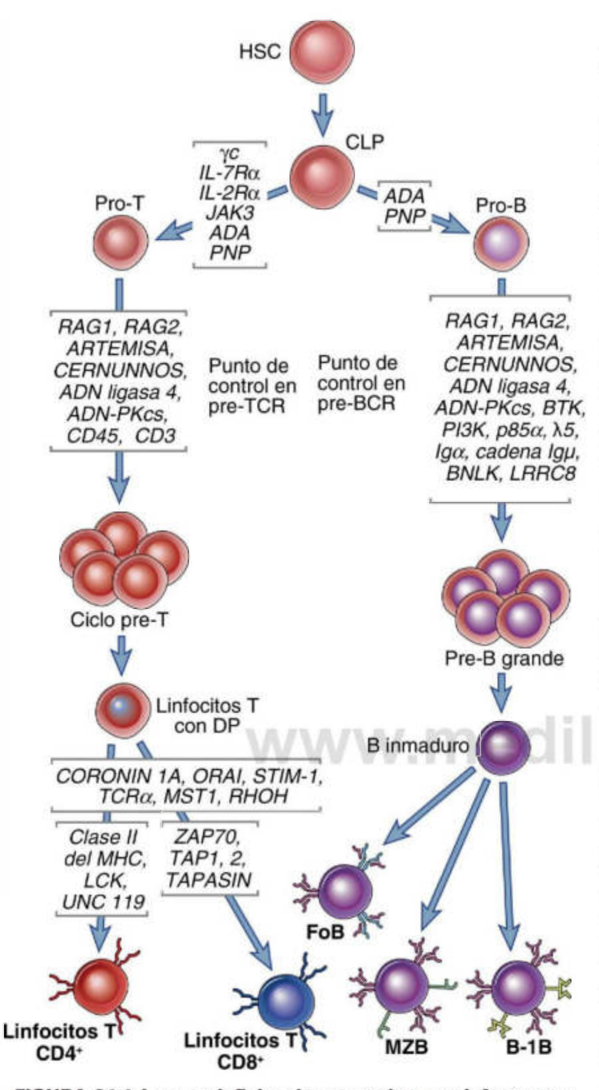



**FIGURA 21-1 Inmunodeficiencias causadas por defectos en la maduración de los linfocitos B y T.** Se muestran inmunodeficiencias primarias causadas por defectos génicos en la maduración del linfocito. Estos defectos pueden afectar solo a la maduración del linfocito T, solo a la maduración del linfocito B o a ambas. *CLP,* progenitor linfático común; *DP,* doble positividad; *FoB,* linfocitos B foliculares; *HSC,* célula troncal hematopoyética; *MZB,* linfocitos B de la zona marginal.



eliminada en el síndrome de DiGeorge. Es probable que la inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge pueda explicarse, al menos en parte, por la eliminación del gen *TBX1.* En este síndrome faltan los linfocitos T en la sangre periférica o su número está muy reducido, y las células no responden a los activadores policlonales del linfocito T ni en las reacciones de mezclas de leucocitos. Las concentraciones de anticuerpos son habitualmente normales, pero pueden reducirse en los pacientes muy afectados. Como en otras deficiencias graves del linfocito T, los pacientes son proclives a las infecciones por micobacterias, virus y hongos.

La inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge puede corregirse mediante un trasplante de timo fetal o un trasplante de médula ósea. Tales tratamientos no suelen ser necesarios, sin embargo, porque la función del linfocito T tiende a mejorar con la edad en una gran fracción de los pacientes con este síndrome y es a menudo normal a los 5 años. La mejora con la edad ocurre probablemente por la presencia de algo de tejido tímico o porque alguna otra zona fuera del timo asume la función de maduración del linfocito T. También es posible que a medida que estos pacientes se hagan mayores, aparezca tejido tímico en lugares ectópicos (es decir, diferentes a la localización normal).

Un modelo animal de inmunodeficiencia del linfocito T que provoca un desarrollo anómalo del timo es el *ratón desnudo (atímico).* Estos ratones tienen un defecto heredado de ciertos tipos de células epiteliales en la piel, lo que provoca la falta de pelo, y en el recubrimiento de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, lo que provoca la hipoplasia tímica. El trastorno se debe a una mutación en el gen *FoxN1* que codifica un factor de transcripción de la familia de cabeza de horquilla necesario para el normal desarrollo de ciertos tipos celulares derivados del ectodermo. Los ratones afectados tienen timos rudimentarios en los que el linfocito T no puede madurar normalmente. Como resultado de ello hay pocos o ningún linfocito T maduro en los tejidos linfáticos periféricos y no pueden producirse reacciones inmunitarias celulares. Se han descrito mutaciones autosómicas recesivas de *FOXN1* en un pequeño número de pacientes que se presentan con IDCG, alopecia (pérdida de pelo) y distrofia ungueal.

Se ha descrito un defecto aún más raro en el timo que afecta a una mutación en *CORONIN1A,* que codifica una proteína que regula el citoesqueleto de actina. La falta de CORONIN-1A funcional da lugar a una salida defectuosa de los linfocitos T maduros del timo. Las mutaciones homocigóticas en el gen *MST1,* que codifica una cinasa de serina/treonina de proteínas, da lugar a una pérdida de los linfocitos T vírgenes en la circulación y a que los linfocitos T no salgan del timo. Los pacientes acuden con infecciones bacterianas y víricas recurrentes, y algunos sufren linfomas provocados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Algunos pacientes acuden con epidermodisplasia verruciforme, con verrugas producidas por el VPH y carcinomas cutáneos. MST1 interpreta diversos papeles en la proliferación, la supervivencia celular y la migración celular. Mientras que el principal defecto está en la salida de los linfocitos T del timo, hay también defectos inmunitarios humorales en algunos pacientes que se presentan con un número reducido de linfocitos B e hipogammaglobulinemia.

### Deficiencia de ADA y otras formas de IDCG causadas por defectos en el metabolismo de los nucleótidos

***La causa más frecuente de IDCG autosómica recesiva es la deficiencia de una enzima llamada adenosina desaminasa (ADA) debida a mutaciones en el gen de la ADA.*** La ADA funciona en la vía de rescate de las purinas y cataliza la desaminación irreversible de la adenosina y de la 2′-desoxiadenosina en inosina y 2′-desoxiinosina, respectivamente. La deficiencia de la enzima lleva a la acumulación de desoxiadenosina y sus precursores *S*-adenosilhomocisteína y trifosfato de desoxiadenosina (dATP). Estos productos intermedios tienen muchos efectos tóxicos, como la inhibición de la síntesis del ADN. Aunque la ADA está en la mayoría de las células, los linfocitos en desarrollo degradan peor que la mayoría de los demás tipos celulares el dATP en 2′-desoxiadenosina y, por ello, la maduración del linfocito es

particularmente sensible a la deficiencia de ADA. Otras características de la enfermedad pueden ser la sordera, las alteraciones costocondrales, la lesión hepática y los problemas conductuales. La deficiencia de la ADA lleva a un número reducido de linfocitos B y T; el número de linfocitos es habitualmente normal en el momento del nacimiento, pero disminuye precipitadamente durante el primer año de vida. Algunos pacientes pueden tener un número casi normal de linfocitos T, pero estas células no proliferan en respuesta a un estímulo antigénico.

Una forma autosómica recesiva más rara de IDCG se debe a la deficiencia de la nucleósido purínico fosforilasa (PNP), una enzima que también participa en el catabolismo de las purinas. La PNP cataliza la conversión de inosina en hipoxantina y de guanosina en guanina, y la deficiencia de PNP lleva a la acumulación de desoxiguanosina y trifosfato de desoxiguanosina, con sus efectos tóxicos sobre los linfocitos inmaduros, sobre todo los linfocitos T. Las anemias hemolíticas autoinmunes y el deterioro neurológico progresivo son también manifestaciones de este trastorno.

Se observa una forma particularmente grave de IDCG en una enfermedad llamada *disgenesia reticular*. Este raro trastorno se caracteriza por la falta de linfocitos T y B y de la mayoría de las células mielocíticas, incluidos los granulocitos, y se debe a un defecto en el desarrollo de los progenitores linfocíticos y mielocíticos. Esta enfermedad autosómica recesiva se debe a una mutación en el gen *adenilato cinasa 2 (AK2)*. La proteína AK2 regula la cantidad de difosfato de adenosina y, ante la falta de AK2, hay una mayor apoptosis de precursores linfocíticos y mielocíticos.

### IDCG ligada al cromosoma X

***La IDCG ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen que codifica la cadena $\gamma$ común ($\gamma_c$) compartida por los receptores para las interleucinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15*** (v. capítulos 4, 9 y 10). La IDCG ligada al cromosoma X se caracteriza por una alteración en la maduración de los linfocitos T y de los linfocitos NK, y un número muy reducido de linfocitos T y linfocitos NK maduros, pero el número de linfocitos B es habitualmente normal o elevado. La inmunodeficiencia humoral en esta enfermedad se debe a la falta de la ayuda del linfocito T en la producción de anticuerpos. Esta enfermedad se debe a la incapacidad de la citocina linfopoyética IL-7, cuyo receptor usa la cadena $\gamma_c$ para enviar las señales, de estimular el crecimiento de los timocitos inmaduros. Además, el receptor para la IL-15, que es necesario para el desarrollo de los linfocitos NK, también usa la cadena $\gamma_c$ transmisora de señales, y el fracaso de la función de la IL-15 es responsable de la deficiencia de los linfocitos NK.

Las mujeres heterocigóticas suelen ser portadoras con un fenotipo normal, mientras que los varones que heredan el cromosoma X anómalo manifiestan la enfermedad. Como las células en desarrollo en las mujeres inactivan de forma aleatoria uno de los dos cromosomas X, el alelo normal que codifica la proteína $\gamma_c$ funcional no se expresará en la mitad de los precursores linfocíticos en una portadora femenina. Estas células no madurarán y, en consecuencia, todos los linfocitos maduros en una portadora tendrán inactivado el mismo cromosoma X (portador del alelo mutado). Por el contrario, la mitad de las células no linfocíticas tendrán inactivado un cromosoma X y la mitad el otro. Puede compararse la inactivación del cromosoma X en las células linfocíticas con la de las no linfocíticas para identificar portadoras del alelo mutado. El uso no aleatorio de los cromosomas X en los linfocitos maduros también es característico de las portadoras de otras mutaciones de genes ligadas al cromosoma X que afectan al desarrollo del linfocito, que se expondrán más adelante.

### Mutaciones autosómicas recesivas en los componentes transmisores de señales de las citocinas

Algunos pacientes con una enfermedad clínicamente idéntica a la IDCG ligada al cromosoma X muestran una herencia autosómica recesiva. Estos pacientes tienen mutaciones en la *cadena $\alpha$ del receptor para la IL-7* o la *cinasa JAK3*, que se asocia a la cadena $\gamma_c$ y es necesaria para que este receptor transmita señales (v. capítulo 7). Los pacientes con mutaciones en el gen que codifica la cadena IL-7R$\alpha$ tienen un defecto en el desarrollo del linfocito T, pero exhiben un desarrollo normal del linfocito NK, porque las señales de la IL-15 no se afectan y tienen un número normal de linfocitos B.

### Inmunodeficiencia combinada grave causada por defectos en la recombinación V(D)J y en las señales en el punto de control del pre-TCR

***La falta de recombinación V(D)J lleva a que no se expresen el receptor del prelinfocito T (pre-TCR) ni el receptor del prelinfocito B (pre-BCR) y a un bloqueo del desarrollo de los linfocitos T y B.*** Las mutaciones en los genes *RAG1* o *RAG2*, cuyos productos proteínicos median la escisión durante la recombinación V(D)J, o en el gen *ARTEMISA*, que codifica una endonucleasa que resuelve los extremos codificadores de las horquillas durante la recombinación V(D)J, dan lugar a un fallo en la recombinación V(D)J. Estas enfermedades son raras, pero son responsables de un gran porcentaje de formas autosómicas recesivas de IDCG. Las funciones de estos genes se exponen en el capítulo 8. En los niños con estas mutaciones, los linfocitos B y T faltan y la inmunidad se ve muy afectada. Las mutaciones de los genes que codifican proteínas implicadas en la reparación de roturas bicatenarias y unión de extremos no homólogos del ADN también llevan a la IDCG debido a defectos en la recombinación V(D)J. Las mutaciones homocigotas en el gen que codifica la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente del ADN (ADN-PK) y de la *ADN-LIGASA 4* abocan a la IDCG. Los defectos génicos en este proceso de unión de extremos también dan lugar a una mayor sensibilidad celular a la radiación y pueden originar otras manifestaciones, como la microcefalia, las dismorfias faciales y un desarrollo dental defectuoso.

Las mutaciones hipomorfas (que solo reducen parcialmente la función) en los genes *RAG, ARTEMISA o IL7RA* son la causa de un trastorno llamado *síndrome de Omenn* caracterizado por la generación restringida de linfocitos T y B, la inmunodeficiencia y manifestaciones autoinmunitarias y alérgicas. El síndrome de Omenn tiene un fenotipo diferente a las enfermedades descritas antes, porque esta enfermedad por inmunodeficiencia coexiste con la activación inmunitaria exagerada y la autoinmunidad. Esto puede ser el resultado de una relación anormalmente baja entre los linfocitos T reguladores y los linfocitos T efectores o, en casos de una recombinación V(D)J defectuosa, de una edición defectuosa del receptor en los linfocitos B inmaduros.

Aunque la mayoría de las formas autosómicas recesivas de IDCG están ligadas a mutaciones en *ADA, RAG1, RAG2* y *ARTEMISA*, otras formas de este síndrome se deben a mutaciones en los genes que codifican la fosfatasa CD45 (que es un activador de las cinasas de la familia Src, como Fyn, Lck y

Lyn) y a mutaciones en las cadenas δ o ε del CD3 cadenas o en la cadena ζ asociada al CD3. Estas mutaciones contribuyen a la alteración de las señales del pre-TCR y dan lugar a un bloqueo del desarrollo del linfocito T αβ.

Otro trastorno en el desarrollo del linfocito T virgen se debe a mutaciones homocigóticas en RHOH (miembro H de la familia de genes homólogos a Ras), una GTPasa atípica de la familia Rho necesaria para que el pre-TCR y el TCR generen señales. El fallo en el punto de control del pre-TCR bloquea el desarrollo del linfocito T αβ. La presentación clínica comprende la epidermodisplasia verruciforme, que es una infección cutánea difusa por el VPH que produce máculas y pápulas.

Un defecto específico en el desarrollo del linfocito T αβ y una presentación clínica que implica la presencia de infecciones víricas recurrentes se deben a mutaciones homocigóticas del gen que codifica la región constante de la cadena α del receptor del linfocito T (TCRα). Los sujetos afectados acuden con una mayor proclividad a las infecciones, como las infecciones crónicas por varicela zóster y por el VEB, así como autoinmunidad y características de la atopia. La alteración de la regulación inmunitaria puede reflejar la falta de linfocitos T reguladores; los únicos linfocitos T presentes en los lactantes con esta enfermedad son los linfocitos T γδ. Las manifestaciones clínicas son entre otras la eosinofilia, el vitíligo, el eccema, la alopecia pelada, la anemia hemolítica autoinmune y la presencia de otros autoanticuerpos.

Las mutaciones autosómicas recesivas en LCK, una tirosina cinasa crucial implicada en las señales generadas por el pre-TCR y el TCR, también contribuyen a la IDCG con deficiencia del linfocito T, la falta de linfocitos T reguladores, las infecciones recurrentes y las manifestaciones de la alteración de la regulación inmunitaria.

#### *El síndrome del linfocito desnudo y otros defectos en la selección positiva del linfocito T*

La generación de linfocitos T de una sola positividad CD4+ y CD8+ a partir de timocitos con doble positividad depende de la selección positiva y de acontecimientos que inducen el compromiso linfocítico. Las mutaciones específicas heredadas de los genes que regulan el proceso de selección positiva detienen el desarrollo de los linfocitos T CD4+ o de los linfocitos T CD8+.

La deficiencia en la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), también llamada ***síndrome del linfocito desnudo,*** es un raro grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas recesivas en las que los pacientes expresan poco o nada HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas, y tampoco expresan moléculas de la clase II del MHC en respuesta al IFN-γ. Expresan cantidades normales o solo levemente reducidas de moléculas de la clase I del MHC y de microglobulina $\beta_2$. La mayoría de los casos del síndrome del linfocito desnudo se deben a mutaciones de genes que codifican proteínas que regulan la transcripción de la clase II del MHC. Por ejemplo, las mutaciones que afectan al factor de transcripción expresado de forma constitutiva RFX5 o al activador de la transcripción inducible por el IFN-γ CIITA reducen la expresión de la clase II del MHC y hacen que la APC no active a los linfocitos T CD4+. El que no pueda presentarse el antígeno puede provocar una selección positiva defectuosa de los linfocitos T en el timo, con una reducción del número de linfocitos T CD4+ maduros o una activación defectuosa de las células en la periferia. Los sujetos afectados tienen deficiencias en las respuestas de HTR y en las respuestas de anticuerpos a antígenos proteínicos dependientes del linfocito T. La enfermedad aparece en el primer año de vida y es habitualmente mortal a no ser que se trate mediante un trasplante de médula ósea.

También se han descrito deficiencias autosómicas recesivas de la clase I del MHC que se caracterizan por una reducción del número y función de linfocitos T CD8+. En algunos casos, no poder expresar moléculas de la clase I del MHC se debe a mutaciones en los genes *TAP-1* o *TAP-2*, que codifican subunidades del complejo TAP (transportador asociado al procesamiento del antígeno), que transporta normalmente péptidos desde el citosol al retículo endoplásmico, donde se cargan en moléculas de la clase I del MHC (v. capítulo 6). Como las moléculas del MHC vacías son degradadas dentro de la célula, la cantidad de moléculas de la clase I del MHC presentes en la superficie celular se reduce en estos pacientes con deficiencias de TAP, un fenotipo similar al de los ratones con los genes de *TAP* inactivados. Tales pacientes sufren, sobre todo, lesiones cutáneas granulomatosas necrosantes e infecciones bacterianas en las vías respiratorias, pero no infecciones víricas, lo que es sorprendente, considerando que una de las funciones principales de los linfocitos T CD8+ es la defensa contra los virus. Se ha observado una deficiencia parecida en la expresión de clase I del MHC en pacientes con mutaciones en el gen que codifica la proteína tapasina (v. capítulo 6).

Los pacientes con deficiencia de ZAP-70 tienen un defecto en el compromiso en la línea celular que da lugar a una reducción de linfocitos T CD8+, pero valores normales de linfocitos T CD4+; la razón de la pérdida selectiva no está clara. Aunque no se afectan el desarrollo del linfocito T CD4+ ni su emigración a la periferia, las células no proliferan normalmente cuando se exponen a los antígenos.

Las mutaciones heterocigóticas negativas dominantes del gen que codifica UNC119 *(Uncoordinated 119)*, una proteína que lleva proteínas miristiladas, como LCK, a la membrana plasmática, dan lugar a una linfopenia CD4+. LCK se une con más fuerza al CD4 que al CD8 y, en este trastorno, la deficiencia de LCK en la superficie celular lleva probablemente a un defecto en la selección positiva de los linfocitos T CD4+. La presentación clínica consiste entre otras en infecciones víricas y micóticas recurrentes.

#### *IDCG causada por una activación defectuosa del linfocito T*

Otra forma rara de IDCG se debe a una mutación en el gen que codifica Orai1, un componente del canal CRAC (v. capítulo 7). Las señales provocadas por el receptor para el antígeno llevan a la activación de la isoforma γ de la fosfolipasa C (PLC-γ) y a la liberación dependiente del trifosfato de inositol (IP3) de iones de calcio del retículo endoplásmico y de la mitocondria (v. capítulo 7). El calcio liberado se repone gracias a canales CRAC que operan en función de los depósitos y que facilitan la entrada del calcio extracelular. Este proceso es crucial para la activación del linfocito y es defectuoso en las células con *ORAI1* mutado. Se observa un fenotipo análogo en los pacientes con mutaciones en *STIM1*, que codifica una proteína del retículo endoplásmico que detecta el agotamiento de los depósitos de calcio y contribuye a la apertura del canal CRAC. Los pacientes con mutaciones de *ORAI1* y *STIM1* no exhiben ningún defecto en el desarrollo del linfocito T, pero sus linfocitos T no pueden activarse del modo adecuado.

**TABLA 21-4 Deficiencias de anticuerpos**

| Enfermedad | Deficiencias funcionales | Mecanismo del defecto |
|---|---|---|
| **Agammaglobulinemias** | | |
| Ligada al cromosoma X | Reducción de todos los isotipos de Ig séricas; reducción del número de linfocitos B | Defecto en el punto de control del prerreceptor del linfocito B; mutación de Btk |
| Formas autosómicas recesivas | Reducción de todos los isotipos de Ig séricas; reducción del número de linfocitos B | Defecto en el punto de control del prerreceptor del linfocito B; mutaciones en la cadena pesada (μ) de IgM, sustituto de cadenas ligeras *(λ5), Igα, BLNK, PI3K, p85α* |
| **Hipogammaglobulinemias/defectos de isotipos** | | |
| Deficiencia selectiva de IgA | Reducción de IgA; puede asociarse a mayor propensión a infecciones bacterianas y por protozoos, como *Giardia lamblia* | Mutaciones en *TACI* en algunos pacientes |
| Deficiencia selectiva de IgG2 | Mayor propensión a infecciones bacterianas | Un pequeño subgrupo tiene eliminación en el *locus* IgH γ2 |
| Inmunodeficiencia común variable | Hipogammaglobulinemia; número normal o reducido de linfocitos B | Mutaciones en *ICOS* y *TACI* en algunos pacientes |
| Síndrome ICF | Hipogammaglobulinemia, defectos ocasionales leves del linfocito T | Mutaciones en *DNMT3B* |
| **Síndromes con hipergammaglobulinemia M** | | |
| Ligada al cromosoma X | Defectos en la activación del linfocito B, el macrófago y la célula dendrítica mediada por el linfocito T cooperador; defectos en la mutación somática, cambio de clase y formación de centros germinales; inmunidad celular defectuosa | Mutación en *CD40L* |
| Autosómica recesiva con defectos inmunitarios celulares | Defectos en la activación del linfocito B, el macrófago y la célula dendrítica mediada por el linfocito T cooperador; defectos en la mutación somática, cambio de clase y formación de centros germinales; inmunidad celular defectuosa | Mutaciones en *CD40, NEMO* |
| Autosómica recesiva con defectos solo de anticuerpos | Defectos en la mutación somática y cambio de isotipo | Mutaciones en *AID, UNG* |



*AID*, citidina desaminasa inducida por la activación; *DNMT3B*, ADN-metiltransferasa 3B; *ICF*, inmunodeficiencias-inestabilidad centromérica-anomalías faciales; *ICOS*, coestimulador inducible; *NEMO*, modulador esencial del NF-κB; *TACI*, interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligando de la ciclofilina; *UNG*, uracilo N-glucosilasa.

## Deficiencias de anticuerpos: defectos en el desarrollo y la activación del linfocito B

Mientras que los defectos en el desarrollo del linfocito T o en el desarrollo de los linfocitos T y B contribuyen al fenotipo de la IDCG, defectos más circunscritos en los linfocitos B dan lugar a trastornos en los que la alteración primaria está en la producción de anticuerpos (tabla 21-4). Algunos de estos trastornos se deben a defectos en el desarrollo del linfocito B (v. fig. 21-1) y otros a la activación del linfocito B y la síntesis de anticuerpos anómalas (fig. 21-2). Sin embargo, en un subgrupo de síndromes con hipergammaglobulinemia M que se expondrán más adelante, las deficiencias de anticuerpos también se acompañan de defectos en la activación de los macrófagos y las APC, lo que, a su vez, atenúa la inmunidad celular.

### *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: un defecto en las señales producidas por el pre-BCR ligado al cromosoma X*

***La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, también llamada agammaglobulinemia de Bruton, se debe a mutaciones o eliminaciones en el gen que codifica una enzima llamada tirosina cinasa de Bruton (Btk), lo que da lugar a que los linfocitos B no maduren más allá del estadio prelinfocito B en la médula ósea*** (v. fig. 21-1). La enfermedad se caracteriza por la falta de gammaglobulinas en la sangre, como su nombre implica. Es una de las inmunodeficiencias congénitas más frecuentes y el prototipo del fallo en la maduración del linfocito B. La Btk participa en la transducción de señales desde el pre-BCR necesarias para la supervivencia y diferenciación de los prelinfocitos B (v. capítulo 8). En las portadoras de esta enfermedad, solo los linfocitos B que han inactivado el cromosoma X portadores del alelo mutado maduran. Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X tienen habitualmente un Ig sérica baja o indetectable, una reducción o falta de linfocitos B en la sangre periférica y en los tejidos linfáticos, ningún centro germinal en los ganglios linfáticos y ninguna célula plasmática en los tejidos. La maduración, el número y las funciones de los linfocitos T son generalmente normales. Algunos estudios han revelado un número reducido de linfocitos T activados en los pacientes, lo que puede ser una consecuencia de la presentación reducida del antígeno causada por la falta de linfocitos B. Los trastornos autoinmunes aparecen en casi el 20% de los pacientes, por razones desconocidas. Las complicaciones infecciosas de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se reducen mucho con inyecciones periódicas (p. ej., semanales o mensuales) de preparados de mezclas de gammaglobulinas. Tales preparados contienen anticuerpos preformados contra microorganismos patógenos frecuentes y proporcionan una inmunidad pasiva eficaz.

Los ratones con genes inactivados que carecen de Btk, así como los ratones *Xid* con mutaciones espontáneas de Btk, muestran un defecto menos acentuado en la maduración del linfocito B que los seres humanos, debido a que una tirosina cinasa similar a Btk llamada Tec es activa en prelinfocitos B

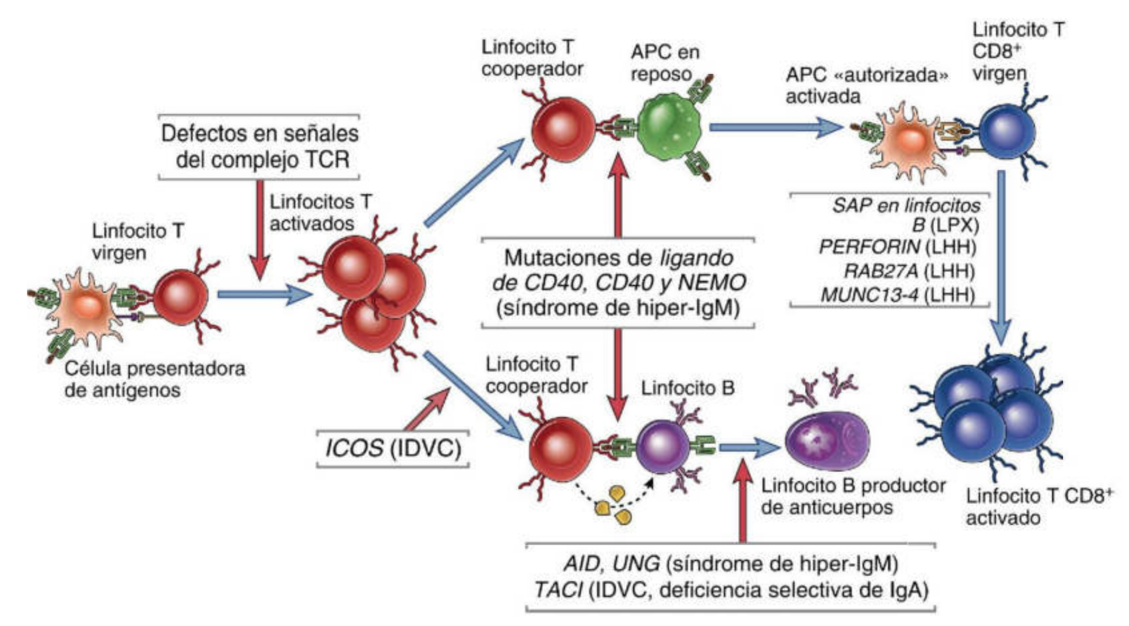



**FIGURA 21-2 Inmunodeficiencias causadas por defectos en la activación de los linfocitos B y T.** Las inmunodeficiencias primarias pueden deberse a defectos génicos en las moléculas requeridas para las señales producidas por el receptor del linfocito B o del linfocito T para el antígeno, para la activación mediada por el linfocito T cooperador de los linfocitos B y las APC o para la activación de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos NK. *IDVC*, inmunodeficiencia variable común; *LHH*, linfohistiocitosis hematofagocítica.



murinos que carecen de Btk y compensa parcialmente el Btk mutado. Las principales anomalías en los ratones *Xid* son las respuestas defectuosas de anticuerpos frente a algunos antígenos polisacáridos y una deficiencia de linfocitos B foliculares y B-1 maduros.

### Defectos autosómicos recesivos en el punto de control del pre-BCR

Se han descrito formas autosómicas recesivas de agammaglobulinemia, la mayoría ligadas a defectos en las señales del pre-BCR. Los genes mutados que se han identificado en este contexto son los genes que codifican la cadena pesada μ (IgM), el sustituto de cadena ligera λ5, el Igα (un componente transmisor de señales del pre-BCR y del BCR), la subunidad p85$\alpha$ de la PI3-cinasa y BLNK (una proteína adaptadora situada en sentido 3′ del pre-BCR y del BCR).

### Deficiencias selectivas de isotipo de inmunoglobulina

Se han descrito muchas inmunodeficiencias que afectan de forma selectiva a uno o varios isotipos de Ig. La más frecuente es la ***deficiencia selectiva de IgA,*** que afecta a alrededor de 1 cada 700 sujetos de raza blanca y es por ello la inmunodeficiencia primaria conocida más frecuente. La deficiencia de IgA es habitualmente esporádica, pero también se conocen muchos casos familiares con patrones de herencia autosómicos dominante o recesivo. Las manifestaciones clínicas son variables. Muchos pacientes son completamente normales; otros tienen infecciones respiratorias y diarrea ocasionales; y raramente los pacientes tienen infecciones graves y recurrentes que provocan lesiones permanentes intestinales y respiratorias, con trastornos autoinmunes asociados. Estas manifestaciones reflejan la importancia de la IgA secretora en la protección de las barreras mucosas de los microbios comensales y patógenos (v. capítulo 14). La deficiencia de IgA se caracteriza por una IgA sérica baja, habitualmente menor de 50 μg/ml (normal, 2 a 4 mg/ml), con concentraciones normales o elevadas de IgM e IgG, y bajas de IgA en las secreciones mucosas. El defecto en estos pacientes es un bloqueo en la diferenciación de los linfocitos B en las células plasmáticas secretoras de IgA. Los genes de la cadena pesada α y la expresión de la IgA asociada a la membrana son normales. No se han observado alteraciones en el número, los fenotipos ni las respuestas funcionales de los linfocitos T en estos pacientes. En una pequeña proporción de pacientes con deficiencia selectiva de IgA se han descrito mutaciones en *TACI* (interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligando de la ciclofilina), uno de los tres tipos de receptores para la citocina BAFF (factor activador del linfocito B) y APRIL (un ligando inductor de la proliferación), que en los dos casos estimulan la supervivencia y proliferación del linfocito B, aunque en diferentes etapas de su diferenciación. Las mutaciones de *TACI* son también una causa importante de inmunodeficiencia variable común, que se expondrá más adelante.

Se han descrito deficiencias selectivas de subclases de IgG en las que las concentraciones séricas de IgG total son normales, pero las concentraciones de una o más subclases están por debajo de lo normal. La deficiencia de IgG3 es la deficiencia de subclase más frecuente en los adultos, y la deficiencia de IgG2 asociada a la deficiencia de IgA es la más frecuente en los niños. Algunos sujetos con estas deficiencias tienen infecciones bacterianas recurrentes, pero muchos no tienen ningún problema clínico. Las deficiencias selectivas de subclases de IgG suelen deberse a una diferenciación anómala del linfocito B

y raramente son eliminaciones homocigotas de varios genes de regiones constantes ($C_\gamma$).

### Defectos en la diferenciación del linfocito B: inmunodeficiencia variable común

***La inmunodeficiencia variable común es un grupo de trastornos heterogéneos definidos por concentraciones reducidas de Ig séricas, alteración de las respuestas de anticuerpos a la infección y las vacunas y aumento de la incidencia de infecciones.*** El diagnóstico es habitualmente de exclusión cuando se excluyen otras enfermedades por inmunodeficiencia primaria. La presentación y la patogenia son, como su nombre implica, muy variables. Aunque la deficiencia de Ig y las infecciones piógenas asociadas, habitualmente por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* son componentes importantes de estos trastornos, las enfermedades autoinmunes, incluidas la anemia perniciosa, la anemia hemolítica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide, pueden tener la misma relevancia clínica. Una elevada incidencia de tumores malignos, particularmente linfomas, se asocian también a la inmunodeficiencia variable común. Estos trastornos pueden diagnosticarse pronto en la infancia o en fases tardías de la vida. Hay casos esporádicos y familiares, estos últimos con patrones de herencia autosómicos dominantes y recesivos. Hay linfocitos B maduros presentes en estos pacientes, pero faltan las células plasmáticas en los tejidos linfáticos, lo que indica un bloqueo en la diferenciación del linfocito B en las células secretoras de anticuerpos.

La producción defectuosa de anticuerpos se ha atribuido a múltiples anomalías, como los defectos intrínsecos del linfocito B o la ayuda deficiente del linfocito T. Una pequeña proporción de pacientes con inmunodeficiencia variable común tienen una mutación en el gen *ICOS* (coestimulador inducible del linfocito T). El ICOS es necesario para la generación de linfocitos T cooperadores foliculares (v. capítulo 12). Una causa frecuente de este síndrome es la existencia de mutaciones en *TACI,* descritas antes en el contexto de la deficiencia selectiva de IgA. Algunos casos de inmunodeficiencia variable común están ligados a mutaciones en el gen *CD19.* El CD19 es un componente transmisor de señales del complejo correceptor CR2 (CD21) (v. capítulo 7).

### Defectos en la activación del linfocito B dependiente del linfocito T: síndromes con hipergammaglobulinemia M

***El síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen que codifica la molécula efectora del linfocito T llamada ligando para el CD40 (CD154).*** Se trata de un raro trastorno asociado a un defecto en el cambio en los linfocitos B a los isotipos IgG e IgA; la producción de estos anticuerpos está, por tanto, reducida y el principal isotipo detectado en la sangre es la IgM. Las formas mutadas del ligando para el CD40 producidas en estos pacientes no se unen al CD40 ni transducen señales a través de él y, por tanto, no estimulan a los linfocitos B para que sufran un cambio de isotipo de cadena pesada, lo que exige la ayuda del linfocito T (v. capítulo 12). Los pacientes sufren infecciones similares a las observadas en otras hipogammaglobulinemias. Los pacientes con el síndrome de la hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X también muestran defectos en la inmunidad celular, con una mayor propensión a la infección por el hongo intracelular *Pneumocystis jiroveci.* Esta inmunidad celular defectuosa se produce porque el ligando para el CD40 también participa en la activación de los macrófagos y las células dendríticas dependientes del linfocito T (v. capítulo 10). Los ratones con genes del CD40 o del ligando para el CD40 inactivados tienen un fenotipo similar al de la enfermedad humana.



**TABLA 21-5 Defectos en la activación del linfocito T**

| Enfermedad | Deficiencias funcionales | Mecanismo del defecto |
|---|---|---|
| **Defectos en la expresión del MHC** | | |
| Síndrome del linfocito desnudo | Expresión defectuosa de la clase II del MHC y deficiencia de linfocitos T $CD4^+$; inmunidad celular y respuestas inmunitarias humorales dependientes de T defectuosas | Defectos en factores de transcripción que regulan la expresión del gen de la clase II del MHC, incluidos *CIITA, RFXANK, RFX5* y *RFXAP* |
| Deficiencia de la clase I del MHC | Reducción de las concentraciones de la clase I del MHC; reducción de linfocitos T $CD8^+$ | Mutaciones en *TAP1, TAP2* y *TAPASIN* |
| **Defectos en las señales del linfocito T** | | |
| Defectos en la transmisión proximal de señales desde el TCR | Defectos en la inmunidad celular y en la inmunidad humoral dependiente de linfocitos T | Mutaciones en los genes *CD3, CD45, STIM1, ORAI1* |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | Activación defectuosa del linfocito T y de la movilidad del leucocito | Los reordenamientos del citoesqueleto de actina dependientes del TCR son defectuosos debido a mutaciones en *WAS,* en mutación en gen *WIP* ligada al cromosoma X |
| Enfermedad del tipo WAS autosómica recesiva | Activación defectuosa del linfocito T y de la movilidad del leucocito | |
| **Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar** | | |
| Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X | Proliferación del linfocito B descontrolada inducida por el VEB, activación descontrolada del macrófago y el CTL, función defectuosa del linfocito NK y CTL | Mutaciones en *SAP*<br>Mutaciones en *X-IAP* |
| Deficiencias de perforina | Activación descontrolada del macrófago y del CTL, función defectuosa del linfocito NK y del CTL | Mutaciones en *PERFORIN* |
| Fusión del gránulo | Activación descontrolada del macrófago y el CTL, función defectuosa del linfocito NK y CTL | Exocitosis defectuosa de gránulo citotóxico; mutaciones en *RAB27A, MUNC13-4, SYNTAXIN, AP3* (y en *LYST* en el síndrome de Chédiak-Higashi; v. tabla 21-2) |

*AP3,* complejo proteínico relacionado con el adaptador 3; *LYST,* proteína reguladora del tráfico lisosómico; SAP, proteína asociada a SLAM; *TAP,* transportador asociado al procesamiento del antígeno; *WASP,* proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

Algunos casos raros de síndrome de hipergammaglobulinemia M muestran un patrón autosómico recesivo de herencia. En estos pacientes, los defectos génicos pueden estar en el CD40 o en la enzima desaminasa inducida por la activación (AID), que participa en el cambio de isotipo de cadena pesada y en la maduración de la afinidad (v. capítulo 12). Las mutaciones en *AID* son generalmente recesivas homocigotas. Una pequeña fracción de mutaciones en la región del gen *AID* que corresponde a la parte C terminal de esta enzima exhibe un patrón de herencia autosómico dominante. Una forma del síndrome de hipergammaglobulinemia M se debe a mutaciones autosómicas recesivas en el gen que codifica la uracilo-*N*-glucosilasa (UNG; v. capítulo 12), una enzima que elimina residuos U de los genes de Ig durante el cambio de clase y la mutación somática. Antes, en el apartado sobre los defectos en la inmunidad innata, se describió un trastorno hereditario, la DEA-ID, en la que las mutaciones hipomorfas de NEMO contribuyen a un estado de hipergammaglobulinemia M, así como a defectos en estructuras ectodérmicas.

Las mutaciones de *AID* y *UNG* afectan a la recombinación del cambio de clase y a la hipermutación somática de distintas formas. En la falta de AID, el cambio y la hipermutación son defectuosos, porque la AID es necesaria para ambos procesos. En la falta de UNG, el cambio de isotipo es defectuoso, pero la hipermutación somática se conserva en gran medida, aunque exhibe menos mutaciones A:T sin la actividad de la UNG. La función de las mutaciones del gen de reparación del ADN en los defectos del cambio de clase se considerará más adelante en este capítulo en el apartado de la ataxia-telangiectasia.



## Defectos en la activación y función del linfocito T

A medida que mejora nuestro conocimiento de la base molecular de la activación del linfocito, se reconocen cada vez más anomalías congénitas en la activación de los linfocitos T (tabla 21-5). Incluidos en esta categoría amplia están algunos trastornos de la composición o exocitosis de los gránulos de los CTL y de los linfocitos NK. Aunque clasificaremos los trastornos ligados a la expresión defectuosa del MHC con los trastornos del desarrollo del linfocito T, estas anomalías también dan lugar a una activación defectuosa de los linfocitos T que maduran y salen del timo.

### *Defectos en la transducción de señales del TCR*

Muchas de enfermedades por inmunodeficiencia raras están causadas por defectos en la expresión de las moléculas requeridas para la activación y la función del linfocito T. El análisis bioquímico y molecular de los sujetos afectados ha revelado mutaciones en los genes que codifican varias proteínas del linfocito T (v. tabla 21-5). Ejemplos de ello son la alteración en la expresión o función del complejo TCR causada por mutaciones en los genes de ε o γ del CD3, las señales defectuosas mediadas por el TCR debidas a mutaciones en el gen *ZAP70*, la síntesis reducida de citocinas como la IL-2 y el IFN-γ (en algunos casos causada por defecto en factores de transcripción) y la falta de expresión de las cadenas del receptor para la IL-2. Estos defectos se encuentran a menudo solo en algunos casos aislados o en unas pocas familias, y las manifestaciones clínicas y su gravedad varían ampliamente. Los pacientes con estas anomalías pueden tener deficiencias, sobre todo, en la función del linfocito T, o inmunodeficiencias mixtas de linfocito T y B a pesar de un número normal o incluso elevado de linfocitos sanguíneos. Ya hemos considerado la importancia del complejo CD3, RHOH y LCK en el punto de control del pre-TCR; la función de las mutaciones de *ZAP70* en el desarrollo del linfocito T CD8$^+$, el papel de las mutaciones de *LCK* y *UNC119* en el desarrollo del linfocito T CD4$^+$; y la relevancia de las mutaciones de *ORAI1* y *STIM1* en la activación del linfocito T, todos en el contexto clínico de la IDCG. Aquí se consideran otros síndromes con afectación de la activación de los linfocitos T maduros.



### *Síndrome de Wiskott-Aldrich*

En ciertas enfermedades congénitas con un amplio espectro de anomalías que afectan a múltiples sistemas orgánicos se producen grados variables de inmunodeficiencia de linfocitos T y B. Uno de tales trastornos es el síndrome de Wiskott-Aldrich, una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por eccema, trombocitopenia (reducción de las plaquetas sanguíneas) y propensión a las infecciones bacterianas. Algunas de las anomalías que hay en este trastorno pueden seguirse hasta una activación defectuosa del linfocito T, aunque la pérdida intrínseca de la función del linfocito B también contribuye a su patogenia. En los estadios iniciales de la enfermedad, el número de linfocitos es normal y el principal defecto es la incapacidad de producir anticuerpos en respuesta a antígenos polisacáridos independientes de los linfocitos T, debido a lo cual estos pacientes son especialmente proclives a las infecciones por bacterias encapsuladas. Los linfocitos (y las plaquetas) son menores de lo normal. Al aumentar la edad, los pacientes muestran un número reducido de linfocitos y una inmunodeficiencia más grave.

El gen defectuoso responsable del síndrome de Wiskott-Aldrich codifica una proteína citoplásmica llamada WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich, del inglés *Wiskott-Aldrich syndrome protein*), expresada exclusivamente en las células que derivan de la médula ósea. La WASP interactúa con varias proteínas, como las moléculas adaptadoras situadas en sentido 3′ del receptor para el antígeno, como Grb-2 (v. capítulo 7), el complejo Arp2/3 implicado en la polimerización de la actina y las proteínas G pequeñas de la familia Rho, que regulan el reordenamiento del citoesqueleto de actina. La activación y la formación de sinapsis defectuosas en los linfocitos y la movilidad defectuosa de todos los leucocitos pueden ser responsables de la inmunodeficiencia observada en este síndrome. Se ha descrito una enfermedad autosómica recesiva que recuerda al síndrome de Wiskott-Aldrich. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica WIP (proteína que interacciona con WASP), una proteína que se une a WASP y la estabiliza.

### *El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X*

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX) es un trastorno caracterizado por la incapacidad de eliminar el VEB, lo que lleva finalmente a un mononucleosis infecciosa fulminante y al desarrollo de tumores de linfocitos B. En alrededor del 80% de los casos, la enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica una molécula adaptadora llamada SAP (proteína asociada a SLAM), que se une a una familia de moléculas de la superficie celular implicadas en la activación de los linfocitos NK, T y B, incluida la molécula de activación de la señal del linfocito (SLAM, del inglés *signaling lymphocyte activation molecule*). La SAP une las proteínas de membrana SLAM y 2B4 (v. capítulo 7) a la cinasa de la familia Src llamada Fyn. Los defectos en SAP contribuyen a atenuar la activación de los linfocitos NK y T y dan lugar a una mayor propensión

a las infecciones víricas. Como se expuso en el capítulo 12, la SAP es necesaria para el desarrollo del linfocito cooperador folicular ($T_{FH}$) y la incapacidad de los pacientes con LPX de generar centros germinales y anticuerpos de afinidad alta contribuye también probablemente a la hipogammaglobulinemia asociada y la propensión a la infección vírica. En alrededor del 20% de los casos de LPX, el defecto génico reside no en la SAP, sino en el gen que codifica XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X). La apoptosis aumentada resultante de los linfocitos T y de los linfocitos NKT lleva a una reducción acentuada de estos tipos celulares. Esta inmunodeficiencia suele manifestarse en forma de infecciones graves por el VEB, que probablemente son oportunistas debido a la naturaleza ubicua de VEB.

#### *Función defectuosa de los linfocitos CTL y NK: los síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar*

Los síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) son un grupo de inmunodeficiencias potencialmente mortales en las que los linfocitos NK y los CTL son defectuosos en su capacidad de matar a las células infectadas. Debido a ello, no se controlan las infecciones víricas, y una característica de estos síndromes es la activación excesiva compensadora del macrófago. Una peculiaridad tardía pero llamativa de estos trastornos es la ingestión de eritrocitos por los macrófagos activados (hemofagocitosis). Las mutaciones en el gen *perforina* son la causa más frecuente de los LHH, pero en algunos casos de este síndrome se encuentran mutaciones en los genes que codifican la maquinaria celular implicada en la exocitosis del gránulo. En concreto, las mutaciones en *RAB27A*, una pequeña guanosina trifosfatasa implicada en la fusión vesicular, y en *MUNC13-4*, que codifica un adaptador que participa en la exocitosis de gránulos, afectan a la fusión de gránulos líticos con la membrana plasmática, y así contribuyen a varios subtipos de LHH. De forma análoga, las mutaciones en el gen de un componente del complejo proteínico citosólico adaptador AP-3 también pueden interrumpir el transporte intracelular y contribuyen a una forma de LHH. Se cree que los linfocitos T y los linfocitos NK responden con fuerza a los microbios persistentes secretando IFN-γ, pero sin actividad citotóxica, los CTL y los linfocitos NK no pueden eliminar las infecciones, y la activación excesiva del macrófago mediada por el IFN-γ se manifiesta por hemofagocitosis y linfoadenopatías en el contexto de la inmunodeficiencia.

## Trastornos multisistémicos con inmunodeficiencia

La inmunodeficiencia es, a menudo, uno de una constelación de síntomas en diversos trastornos hereditarios. Ejemplos de tales síndromes expuestos antes son el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de DiGeorge.

#### *Ataxia-telangiectasia*

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una marcha anómala (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), deficiencias neurológicas, mayor incidencia de tumores e inmunodeficiencia. Los defectos inmunitarios son de intensidad variable y pueden afectar a los linfocitos B y T. Los defectos inmunitarios humorales más frecuentes son las deficiencias de IgA e IgG2, probablemente debido al papel crucial que la proteína ATM (mutada de ataxia-telangiectasia, del inglés *ataxia-telangiectasia mutated*) desempeña en la recombinación para el cambio de clase. Los defectos del linfocito T, que suelen ser menos pronunciados, se asocian a una hipoplasia del timo. Los pacientes experimentan infecciones bacterianas respiratorias superiores e inferiores, múltiples fenómenos autoinmunes y cánceres cada vez más frecuentes con la edad avanzada.

ATM es una proteína cinasa con una estructura similar a la de la fosfatidilinositol 3 cinasa. La proteína ATM puede activar los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta a roturas de la doble cadena de ADN, y también se ha visto que contribuye a la estabilidad de los complejos bicatenarios rotos de ADN durante la recombinación V(D)J. En el síndrome de Wiskott-Aldrich, estas anomalías en la reparación del ADN son responsables de la generación anómala de receptores para el antígeno. Además, la ATM contribuye a la estabilidad del ADN cuando se generan roturas en la doble cadena de ADN en el curso de la recombinación para el cambio de isotipo, y las mutaciones en ATM dan lugar a un cambio de clase defectuoso y a menores concentraciones de IgG, IgA e IgE.

## Abordajes terapéuticos de las inmunodeficiencias congénitas

***El tratamiento actual de las inmunodeficiencias tiene dos objetivos: minimizar y controlar las infecciones y reemplazar los componentes defectuosos o ausentes del sistema inmunitario mediante transferencia adoptiva o trasplante.*** La inmunización pasiva con mezclas de gammaglobulinas es muy beneficiosa para los pacientes agammaglobulinémicos y ha salvado la vida de muchos niños con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. El trasplante de célula troncal hematopoyética es, en la actualidad, el tratamiento de elección de muchas enfermedades por inmunodeficiencia y ha resultado satisfactorio en el tratamiento de la IDCG con deficiencia de ADA, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome del linfocito desnudo y las deficiencias en la adhesión del leucocito. Tiene mayor éxito si se eliminan con cuidado los linfocitos T de la médula y se empareja el HLA para evitar la enfermedad de injerto contra anfitrión (v. capítulo 17). Se ha intentado el tratamiento restitutivo de enzimas para las deficiencias de ADA y PNP, y se han usado transfusiones de eritrocitos como fuente de enzimas. Este abordaje ha conseguido una mejora clínica temporal en varios pacientes con IDCG autosómica. La inyección de ADA bovina conjugada con polietileno glicol para prolongar su semivida en el suero ha resultado satisfactoria en algunos casos, pero los beneficios suelen ser de corta duración.

En teoría, el tratamiento de elección de los trastornos congénitos de los linfocitos es reemplazar el gen defectuoso en las células troncales que se autorrenuevan. La reposición del gen sigue siendo un objetivo distante en la mayoría de las inmunodeficiencias humanas en el momento actual, a pesar de haberse hecho un esfuerzo considerable. Los principales obstáculos a este tipo de genoterapia son las dificultades para purificar las células troncales autorrenovables, que son la diana ideal para la introducción del gen que falta, y la introducción celular de los genes de forma que se consiga una expresión estable, duradera y alta. Además, a los receptores de trasplantes se les debe preparar despojando de células su médula ósea con el fin de permitir la integración de las células troncales trasplantadas, y esto conlleva posibles riesgos debido a la reducción transitoria de eritrocitos. Se ha realizado un cierto progreso en la genoterapia para la deficiencia de

ADA utilizando un método de acondicionamiento leve. Un pequeño número de pacientes con IDCG ligada al cromosoma X se han tratado satisfactoriamente mediante el trasplante de células de médula ósea autógena modificadas para que expresen un gen $\gamma_c$ normal. Sin embargo, algunos pacientes tratados han desarrollado leucemia, aparentemente porque el gen $\gamma_c$ introducido se insertó adyacente a un oncogén y lo activó. La obtención de vectores lentivíricos autoinactivadores ha reducido el riesgo de mutagenia por inserción, y recientemente se ha obtenido cierto éxito con la genoterapia, especialmente en la IDCG con ADA.

## INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS (SECUNDARIAS)

Las deficiencias del sistema inmunitario surgen a menudo debido a anomalías que no son génicas, sino que se adquieren a lo largo de la vida (tabla 21-6). Las enfermedades por inmunodeficiencia adquirida se deben a distintos tipos de mecanismos patogénicos. Primero, la inmunosupresión puede deberse a una complicación biológica de otro proceso morboso. Segundo, las también llamadas inmunodeficiencias yatrógenas pueden surgir como complicaciones del tratamiento de otras enfermedades. Tercero, la inmunodeficiencia puede adquirirse por una infección dirigida a las células del sistema inmunitario. La más destacada de ellas es la infección por el VIH, que se describe por separado más adelante en este capítulo.

***Las enfermedades en las que la inmunodeficiencia es una complicación frecuente son la malnutrición, las neoplasias y las infecciones.*** La malnutrición proteínico-calórica es frecuente en los países en desarrollo y se acompaña de una alteración de la inmunidad celular y humoral a los microorganismos. Gran parte de la morbilidad y mortalidad que afectan a las personas mal nutridas se deben a infecciones. La base de la inmunodeficiencia no se ha establecido bien, pero es razonable suponer que los trastornos metabólicos globales de estos sujetos, causados por un consumo deficiente de proteínas, grasas, vitaminas y minerales, influya de forma adversa en la maduración y función de las células del sistema inmunitario.

Los pacientes con un cáncer generalizado avanzado son a menudo proclives a la infección por la alteración de las respuestas inmunitarias celulares y humorales a diversos microorganismos. Los tumores de la médula ósea, incluidos los cánceres metastásicos de la médula y las leucemias que surgen en la médula, pueden interferir con el crecimiento y el desarrollo de los linfocitos normales y de otros leucocitos. Además, los tumores pueden producir sustancias que interfieren con el desarrollo o función del linfocito. Un ejemplo de inmunodeficiencia asociada a neoplasias malignas es la alteración de la función del linfocito T que se observa con frecuencia en los pacientes con un tipo de linfoma llamado enfermedad de Hodgkin. Los pacientes son incapaces de montar una reacción de HTR a la inyección intradérmica de varios antígenos frecuentes a los que los pacientes se habían expuesto antes, como *Candida* o toxoide tetánico. Otras medidas de laboratorio de la función del linfocito T, como las respuestas proliferativas a los activadores policlonales, también se ven alteradas en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Tal deficiencia generalizada de las respuestas de HTR se llama anergia. Se desconoce la causa de estas anomalías del linfocito T.

Varios tipos de infecciones conducen a la inmunosupresión. Se sabe que otros virus diferentes al VIH deterioran las respuestas inmunitarias; ejemplos de ellos son el virus del sarampión y el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1). Ambos virus pueden infectar a los linfocitos T, lo que puede constituir la base de sus efectos inmunosupresores. Como el VIH, el HTLV-1 es un retrovirus con tropismo por los linfocitos T CD4$^+$; sin embargo, en lugar de matar a los linfocitos T cooperadores, los transforma y produce una neoplasia muy maligna de linfocitos T llamada leucemia/linfoma del linfocito T del adulto (LTA). Los pacientes con LTA suelen tener una inmunosupresión intensa con múltiples infecciones oportunistas. Las infecciones crónicas por *Mycobacterium tuberculosis* y varios hongos dan lugar con frecuencia a una anergia frente a muchos antígenos. Las infecciones parasitarias crónicas también conducen a la inmunosupresión. Por ejemplo, los niños africanos con paludismo crónico tienen una depresión de la función del linfocito T, y esta puede ser una razón por la que estos niños tienen una mayor propensión a sufrir tumores malignos asociados al VEB.

***La inmunosupresión yatrógena suele deberse a tratamientos farmacológicos que matan o inhabilitan a los linfocitos.*** Algunos fármacos se administran de forma intencionada a los pacientes inmunodeprimidos, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o para evitar el rechazo de aloinjertos. Los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados son los corticoesteroides y la ciclosporina, respectivamente, pero muchos otros se utilizan ahora ampliamente (v. capítulos 17 y 19). A los pacientes con cáncer se les administran varios antineoplásicos, y estos fármacos suelen ser citotóxicos para las células en proliferación, incluidos los linfocitos maduros y en desarrollo, así como para los precursores de leucocitos. De este modo, la quimioterapia del cáncer se acompaña casi siempre de un período de inmunosupresión y de riesgo de infección. La inmunosupresión yatrógena y los tumores que afectan a la médula ósea son las causas más frecuentes de inmunodeficiencia en los países desarrollados.

Otra forma de inmunodeficiencia adquirida se debe a la falta de bazo causada por una extracción quirúrgica del órgano tras un traumatismo y como tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas o de un infarto en la anemia falciforme. Los pacientes sin bazo tienen mayor proclividad a las infecciones por algunos microorganismos, particularmente bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*. Esta mayor propensión se debe, en parte, a un defecto en la eliminación fagocítica de los microbios opsonizados de transmisión hemática, una importante función fisiológica del bazo, y en parte a respuestas defectuosas de anticuerpos debidas a la falta de linfocitos B de la zona marginal.

**TABLA 21-6 Inmunodeficiencias adquiridas**

| Causa | Mecanismo |
|---|---|
| Infección por el VIH | Pérdida de linfocitos T CD4$^+$ |
| Malnutrición proteínico-calórica | Alteraciones metabólicas inhiben la maduración y función del linfocito |
| Irradiación y quimioterapia para el cáncer | Reducción de precursores linfocíticos en la médula ósea |
| Metástasis neoplásicas y leucémicas que afectan a la médula ósea | Menor sitio para el desarrollo del leucocito |
| Inmunosupresión para trasplantes, enfermedades autoinmunes | Menor activación del linfocito, bloqueo de citocinas, alteración del tráfico del leucocito |
| Extirpación del bazo | Reducción de la fagocitosis de los microbios |

## EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El sida es la enfermedad causada por la infección por el VIH y se caracteriza por una inmunosupresión profunda con infecciones oportunistas y tumores malignos asociados, emaciación y degeneración del sistema nervioso central (SNC). El VIH infecta a varias células del sistema inmunitario, como los linfocitos T CD4+ cooperadores, los macrófagos y las células dendríticas. El VIH se hizo un patógeno humano hace muy poco comparado con la mayoría de los otros microorganismos patógenos humanos conocidos, y la epidemia del VIH se identificó por primera vez en la década de los ochenta del siglo xx. Sin embargo, el grado de morbilidad y mortalidad causado por el VIH y la repercusión global de la infección por el VIH sobre los recursos sanitarios y la economía son ya enormes y continúan creciendo. El VIH ha infectado de 50 a 60 millones de personas y ha provocado la muerte de más de 25 millones de adultos y niños. Alrededor de 35 millones de personas viven con la infección por el VIH y con sida, de los que aproximadamente el 70% están en África y el 20% en Asia, y casi 2 millones mueren de la enfermedad cada año. La enfermedad es especialmente devastadora porque alrededor de la mitad de los aproximadamente 3 millones de casos nuevos anuales ocurren en adultos jóvenes (15 a 24 años de edad). El sida ha dejado aproximadamente 14 millones de huérfanos. En la actualidad no hay ninguna vacuna ni cura para el sida, pero se han elaborado fármacos antirretrovíricos eficaces que pueden controlar la infección. En este apartado del capítulo describiremos las propiedades del VIH, la patogenia de la inmunodeficiencia inducida por el VIH y las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades relacionadas con el VIH.

### Características moleculares y biológicas del VIH

El VIH es un miembro de la familia de los lentivirus de los retrovirus animales. Los lentivirus, incluido el virus visna de las ovejas y los virus de las inmunodeficiencias bovina, felina y de los simios, son capaces de infectar de forma latente y duradera a las células y de provocar efectos citopáticos a corto plazo, y todos producen enfermedades mortales y lentamente progresivas que abarcan síndromes de emaciación y degeneración del SNC. Se han identificado dos tipos muy estrechamente relacionados de VIH, designados VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es, con diferencia, la causa más frecuente de sida; el VIH-2, que difiere en su estructura genómica y antigenicidad, causa una forma de sida con una progresión más lenta que la enfermedad ligada al VIH-1.

#### *Estructura y genes del VIH*

Una partícula infecciosa de VIH consta de dos cadenas idénticas de ARN dentro de un núcleo de proteínas víricas y rodeadas de una capa fosfolipídica derivada de la membrana de la célula anfitriona, pero que incluye proteínas de membrana codificadas por el virus (fig. 21-3). El genoma de ARN del VIH tiene aproximadamente 9.2 kb de longitud y tiene la disposición básica de las secuencias de ácidos nucleicos característica de todos los retrovirus conocidos (fig. 21-4). Las repeticiones terminales largas (LTR) en cada extremo del genoma regulan la expresión de los genes víricos, la integración del virus en el genoma del anfitrión y la replicación vírica. La secuencia *gag* codifica proteínas estructurales del núcleo. La secuencia *env* codifica las glucoproteínas de la cubierta gp120 y gp41, que se asocian de forma no covalente entre sí y son necesarias para la infección de las células. La secuencia *pol* codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y proteasas víricas necesarias

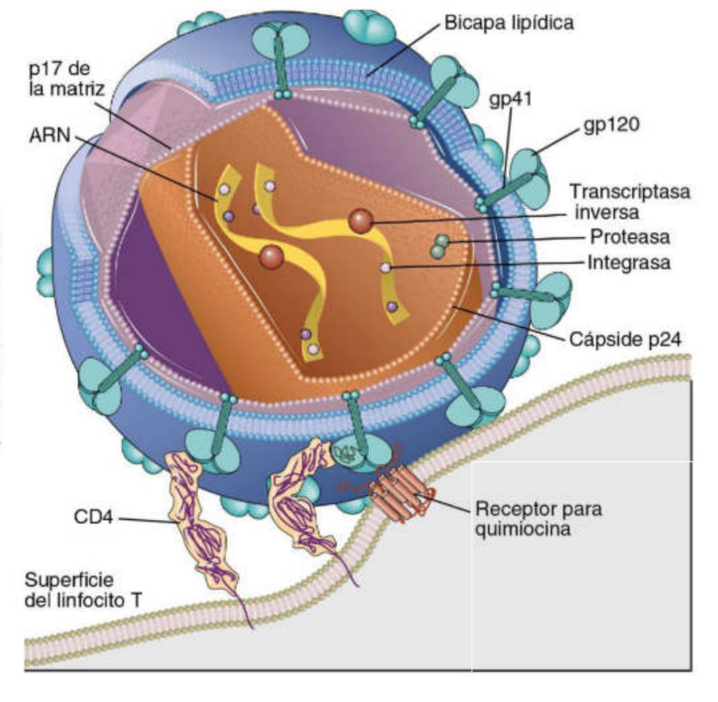
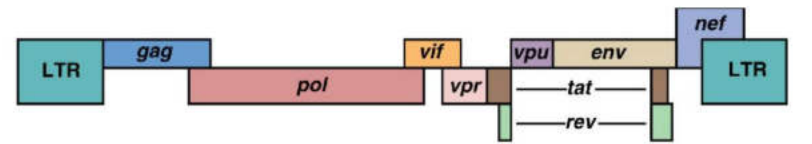



**FIGURA 21-3 Estructura del VIH-1.** Se muestra un virión del VIH-1 a continuación de la superficie de un linfocito T. El VIH-1 consiste en dos cadenas idénticas de ARN (el genoma vírico) y enzimas asociadas, incluidas la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa, introducidas en un compuesto nuclear en forma de cono compuesto de la proteína de la cápside p24 con una matriz de proteína p17 alrededor, todo rodeado de una cubierta membranaria fosfolipídica derivada de la célula anfitriona. Las proteínas de la membrana codificadas por el virus (gp41 y gp120) están unidas a la cubierta. El CD4 y los receptores para las quimiocinas situados en la superficie de la célula anfitriona actúan como receptores para el VIH-1. *(Copyright © 2000 Terese Winslow).*




**LTR** Transcripción del genoma vírico; integración del ADN vírico en el genoma de la célula anfitriona; lugar de unión para factores de transcripción del anfitrión

***gag*** Núcleo de nucleocápside y proteínas de la matriz

***pol*** Transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y ribonucleasa

***env*** Proteínas de la cubierta vírica (gp120 y gp41)

***vif*** Supera el efecto inhibidor de la enzima de la célula anfitriona (APOBEC3G), promueve la replicación vírica

***vpr*** Aumenta la replicación vírica; promueve la infección por el VIH de los macrófagos; bloquea la progresión del ciclo celular

***tat*** Necesario para el alargamiento de los transcriptos víricos

***rev*** Promueve la exportación nuclear de ARN víricos cortados y empalmados de forma incompleta

***vpu*** Reduce la expresión de CD4 en la célula anfitriona; aumenta la liberación del virus desde las células; contrarresta el factor teterina de restricción del anfitrión

***nef*** Reduce la expresión del CD4 y de la clase I del MHC en la célula anfitriona; aumenta la transmisión de señales intracelulares para facilitar la replicación vírica

**FIGURA 21-4 Genoma del VIH-1.** Los genes a lo largo del genoma lineal se indican en forma de bloques en color. Algunos genes usan algunas de las secuencias de otros genes, como se muestra por el solapamiento de los bloques, pero la ARN-polimerasa de la célula anfitriona los lee de forma diferente. Los bloques sombreados similares separados por líneas indican genes cuyas secuencias codificadoras están separadas en el genoma y requieren un corte y empalme para producir ARNm funcional. *env,* envoltura; *gag,* antígeno específico de grupo; *LTR,* repetición terminal larga; *nef,* efector negativo; *pol,* polimerasa; *rev,* regulador de la expresión de genes víricos; *tat,* activador de la transcripción; *vif,* factor de infecciosidad vírica; *vpr,* proteína vírica r; *vpu,* proteína vírica u. *(Modificado de Greene W:* AIDS and the immune system. *Copyright © 1993 por Scientific American, Inc. Todos los derechos reservados.)*



para la replicación vírica. Además de estos genes retrovíricos típicos, el genoma del VIH-1 contiene seis genes reguladores, en concreto, los genes *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu,* cuyos productos regulan la replicación del virus y la evasión inmunitaria del anfitrión de diversas formas. Las funciones de estos genes se resumen en la figura 21-4 y más adelante.

### Ciclo vital del virus

***La infección de las células por el VIH comienza cuando la glucoproteína de la cubierta gp120 del virus se une a dos proteínas en las células del anfitrión, el CD4 y a un correceptor que forma parte de la familia de receptores para quimiocinas*** (fig. 21-5). Las partículas víricas que inician la infección están habitualmente en la sangre, el semen u otros líquidos corporales de un sujeto, y se introducen en otro por medio del contacto sexual, el pinchazo de una aguja o la vía transplacentaria. El complejo glucoproteínico de la cubierta vírica, denominado Env, está compuesto de una subunidad transmembranaria gp41 y una subunidad externa no asociada mediante enlaces covalentes llamada gp120. Estas subunidades se producen mediante escisión proteolítica de un precursor gp160. El complejo Env se expresa como una estructura trimérica de tres parejas de gp120/gp41. Este complejo media un proceso en múltiples pasos de fusión de la cubierta del virión con la membrana de la célula diana (fig. 21-6). El primer paso de este proceso es la unión de las subunidades gp120 a las moléculas CD4, lo que induce un cambio tridimensional que promueve la unión secundaria del gp120 a un correceptor de quimiocinas. La unión del correceptor induce un cambio tridimensional en gp41 que expone una región hidrófoba, llamada péptido de fusión, que se inserta en la membrana celular y posibilita que la membrana vírica se fusione con la membrana de la célula diana. Después de que el virus completa su ciclo vital en la célula infectada (descrito más adelante), se liberan partículas víricas libres de la célula infectada que se unen a una célula no infectada, lo que propaga la infección. Además, gp120 y gp41, que se expresan en la membrana plasmática de las células infectadas antes de que se libere el virus, pueden mediar la fusión intercelular con una célula sin infectar que exprese el CD4 y los correceptores, y los genomas del VIH pueden pasar directamente entre las células fusionadas.

***Los receptores más importantes para las quimiocinas que actúan como correceptores para el VIH son CXCR4 y CCR5.*** Se ha observado que más de siete diferentes receptores para quimiocinas sirven de correceptores para la entrada del VIH en las células y que varias otras proteínas pertenecientes a la familia de receptores de siete dominios transmembranarios acoplados a la proteína G, como el receptor para el leucotrieno $B_4$, también pueden mediar la infección de las células por el VIH. Diferentes cepas del VIH tienen tropismos distintos por diferentes poblaciones celulares que están relacionadas con la expresión de diferentes receptores para quimiocinas en estas células.

Todas las cepas del VIH pueden infectar linfocitos T $CD4^+$ humanos recién aislados que estén activados en el laboratorio y replicarse en ellos. Por el contrario, algunas cepas infectarán, sobre todo, cultivos primarios de macrófagos humanos, pero no líneas de linfocitos T continuos (virus macrófago-trópico o M-trópico), mientras que otras cepas infectarán a líneas de linfocitos T, pero no a los macrófagos (virus T-trópicos) y algunas infectan líneas de linfocitos T y macrófagos (virus dual-trópico). Las cepas de virus macrófago-trópicos expresan

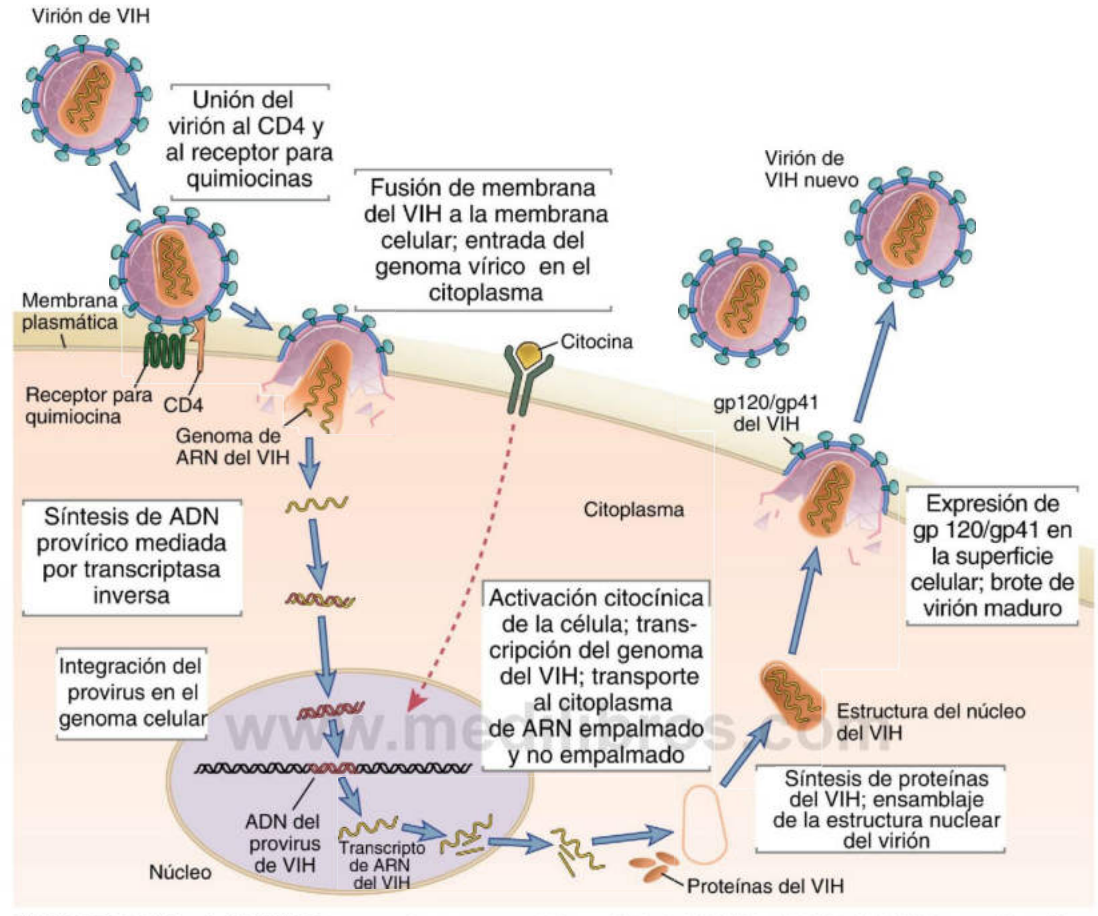



**FIGURA 21-5 Ciclo vital del VIH.** Se muestran los pasos secuenciales en el ciclo vital del VIH, desde la infección inicial de una célula anfitriona hasta la replicación del virus y la liberación de un nuevo virión. Para mayor claridad, solo se muestran la producción y la liberación de un nuevo virión. Una célula infectada produce en realidad muchos viriones, cada uno capaz de infectar a las células, lo que amplifica el ciclo infeccioso.

un gp120 que se une al CCR5, que se expresa en los macrófagos (y algunos linfocitos T memoria), mientras que el virus linfocito T-trópico se une al CXCR4, que se expresa en líneas de linfocitos T. Se han descrito variantes del VIH como la X4, que se une al CXCR4, la R5, que se une al CCR5, o la R5X4, por su capacidad de unirse a ambos receptores para quimiocinas. En muchos sujetos infectados por el VIH hay un cambio desde la producción de virus que usan el CCR5 y son predominantemente macrófago-trópicos al principio de la enfermedad a virus que se unen al CXCR4 y son T-tróficos al final de la enfermedad. Las cepas T-trópicas tienden a ser más virulentas, probablemente porque infectan y eliminan a los linfocitos T más que las cepas M-trópicas. La importancia del CCR5 en la infección por el VIH en vivo se apoya en la observación de que los sujetos que no expresan este receptor en la superficie celular por una eliminación homocigótica hereditaria de 32 bp en el gen *CCR5* son resistentes a la infección por el VIH.

***Una vez que un virión del VIH entra en una célula, las enzimas que hay dentro del complejo nucleoproteínico se activan y comienzan el ciclo reproductivo del virus*** (v. fig. 21-5). El núcleo nucleoproteínico del virus se rompe, el genoma de ARN del VIH se transcribe de forma inversa en una cadena doble de ADN gracias a la transcriptasa vírica inversa y el ADN del virus entra en el núcleo. La integrasa vírica también entra en el núcleo y cataliza la integración del ADN vírico en el genoma de la célula anfitriona. El ADN del VIH integrado se llama **provirus.** El provirus puede permanecer sin transcribirse durante meses o años, con poca o ninguna producción de nuevas proteínas víricas ni viriones, y de este modo la infección por el VIH de una célula individual puede ser latente.

***La transcripción de los genes del ADN del provirus integrado está regulada por el LTR situado en posición 5′ en los genes estructurales del virus, y las citocinas y otros estímulos que activan los linfocitos T y los macrófagos aumentan la transcripción de los genes víricos.*** Los LTR contienen secuencias señal de poliadenilación, la secuencia promotora TATA y lugares de unión para dos factores de transcripción de la célula anfitriona, NF-κB y SP1. El inicio de la transcripción del gen del VIH en los linfocitos T está ligado a la activación de los

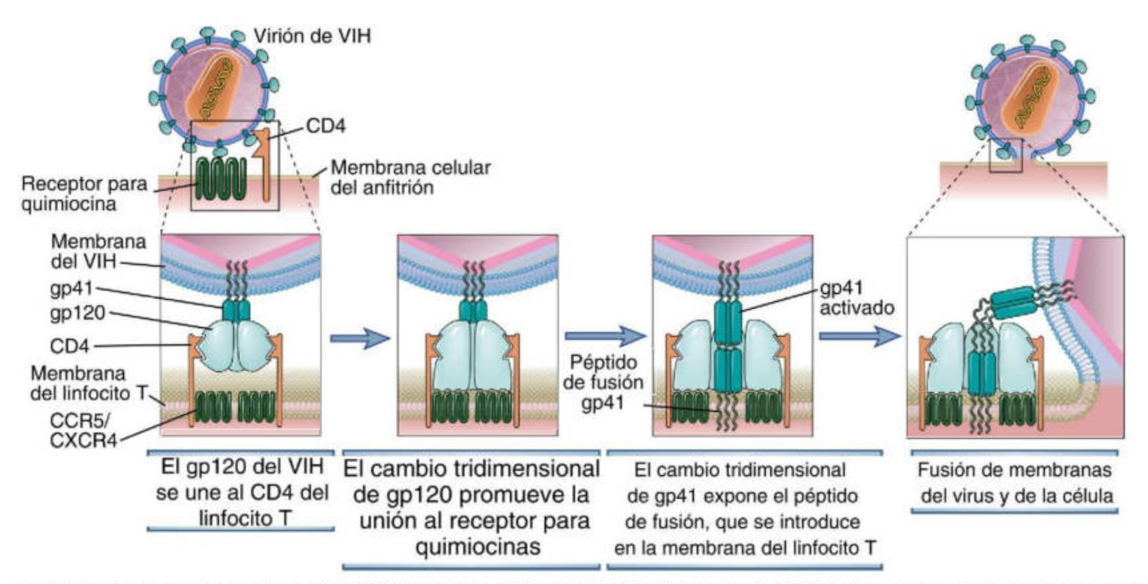


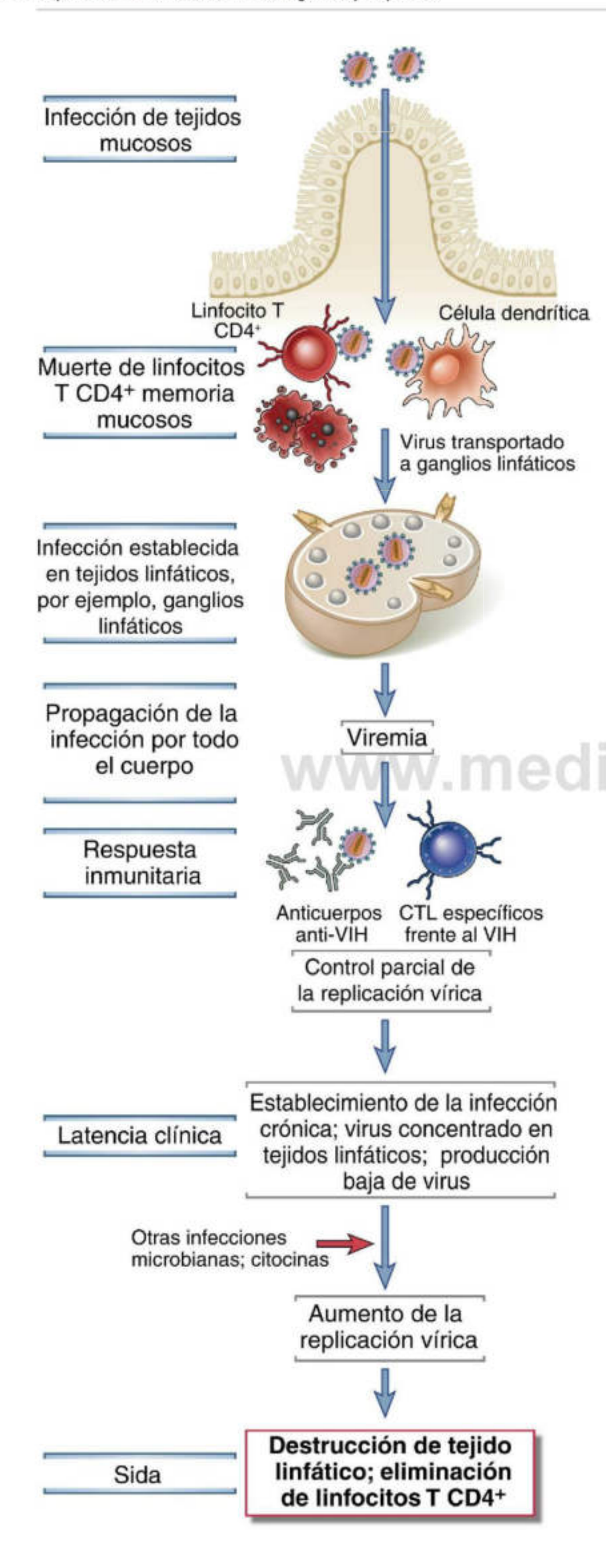

**FIGURA 21-6 Mecanismo de entrada del VIH en una célula.** En el modelo dibujado, la unión al CD40 induce cambios tridimensionales secuenciales en gp120 y gp41. Estos cambios promueven la unión del virus al correceptor (un receptor de quimiocinas) y la fusión del VIH-1 y de las membranas de la célula anfitriona. El péptido de fusión del gp41 activado contiene aminoácidos hidrófobos que median la inserción en la membrana plasmática de la célula anfitriona.

linfocitos T por el antígeno o por citocinas. Por ejemplo, los activadores policlonales de los linfocitos T, como la fitohemaglutinina, y las citocinas, como la IL-2, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfotoxina, estimulan la expresión de los genes del VIH en los linfocitos T infectados, y la IL-1, la IL-3, la IL-6, el TNF, la linfotoxina, el IFN-γ y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) estimulan la expresión de los genes del VIH y la replicación del virus en los monocitos y macrófagos infectados. El estímulo mediante el TCR y las citocinas de la transcripción de los genes del VIH conlleva, probablemente, la activación del NF-κB y su unión a secuencias del LTR. Este fenómeno es significativo para la patogenia del sida, porque la respuesta normal de un linfocito T con una infección latente a un microbio puede ser el modo en que acabe la latencia del VIH y comience la producción del virus. Las infecciones múltiples que los pacientes con sida adquieren estimulan así la producción del VIH y la infección de células adicionales.

La proteína Tat es necesaria para la expresión de los genes del VIH y actúa aumentando la producción de transcriptos de ARNm completos del virus. Incluso en presencia de señales óptimas para iniciar la transcripción, pocas moléculas de ARNm del VIH, si hay alguna, se sintetizan realmente sin la acción de Tat, porque la transcripción de los genes del VIH por la ARN-polimerasa de los mamíferos es ineficiente y el complejo polimerasa se detiene habitualmente antes de que se complete el ARNm. Tat permite a la ARN-polimerasa dependiente del ADN permanecer unida a la molécula de ADN vírico el tiempo suficiente para que se complete la transcripción y así produzca un ARNm vírico funcional.

***La síntesis de partículas víricas infecciosas maduras comienza después de que se produzcan los transcriptos de ARN vírico completos y se expresen los genes del virus en forma de proteínas.*** Los ARNm que codifican las diversas proteínas del VIH derivan de un solo transcripto completo mediante fenómenos de corte y empalme. La expresión de los genes del VIH puede dividirse en un estadio temprano, durante el cual se expresan genes reguladores, y un estadio final, durante el cual se expresan genes estructurales y se empaquetan los genomas completos del virus. Las proteínas Rev, Tat y Nef son productos génicos tempranos codificados por ARNm completamente cortados y empalmados que se exportan desde el núcleo y se traducen en proteínas en el citoplasma poco después de la infección de la célula. Los genes tardíos son *env*, *gag* y *pol*, que codifican componentes estructurales del virus y se traducen a partir de un solo ARN cortado y empalmado una sola vez o sin modificar. La proteína Rev inicia el cambio de la expresión génica inicial a la tardía promoviendo la exportación de estos ARN génicos tardíos incompletamente cortados y empalmados fuera del núcleo. El producto génico de *pol* es una proteína precursora que se escinde de forma secuencial para formar las enzimas transcriptasa inversa, proteasa, ribonucleasa e integrasa. Como se mencionó antes, la transcriptasa inversa y la integrasa son necesarias para producir una copia en el ADN del genoma de ARN vírico e integrarlo como un provirus en el genoma del anfitrión. El gen *gag* codifica una proteína de 55 kDa que es escindida mediante proteólisis en los polipéptidos p24, p17 y p15 por la acción de la proteasa vírica codificada por el gen *pol*. Estos polipéptidos son las proteínas nucleares necesarias para el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas. El producto primario del gen *env* es una glucoproteína de 160 kDa (gp160) que es escindida por proteasas celulares presentes dentro del retículo endoplásmico en las proteínas gp120 y gp41 requeridas para la unión del VIH a las células, como se expuso antes. El tratamiento farmacológico antivírico actual de la enfermedad por el VIH abarca los inhibidores de las enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa.

Tras la transcripción de varios genes víricos se sintetizan las proteínas víricas en el citoplasma. Entonces comienza el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas empaquetando




transcriptos de ARN de longitud completa del genoma provírico dentro de un complejo nucleoproteínico que incluye las proteínas nucleares *gag* y las enzimas codificadas por *pol* requeridas para el siguiente ciclo de integración. Este complejo nucleoproteínico brota entonces de la membrana plasmática, capturando Env y glucoproteínas del anfitrión como parte de su cubierta. La producción del virus puede alcanzar valores suficientemente altos como para provocar la muerte celular, como se expondrá más adelante.

Los factores de restricción del anfitrión inhiben la infección vírica y muchas proteínas del virus han evolucionado para contrarrestar estos factores de restricción. Un factor del anfitrión que impide la liberación del virión en ciertos tipos celulares es una proteína llamada teterina. La teterina impide la formación de la yema de ciertos virus, incluido el VIH, y la inhibición del proceso de gemación puede ser antagonizada por una proteína del VIH llamada Vpu. Las células del anfitrión incorporan ciertos factores de restricción en la partícula del virus incluidas las proteínas APOBEC3 (enzima editora de la apolipoproteína B a través del ARNm similar a un polipéptido 3G). Estas proteínas del anfitrión son citidina desaminasas que interfieren con la replicación vírica en las células infectadas. La proteína Vif del VIH ayuda a dirigir a las proteínas APOBEC3 a la ubicuitinación y degradación proteosómica y así promueven la replicación vírica. En las células infectadas, otro factor de restricción importante del anfitrión es TRIM5α de la familia de la estructura tripartita (TRIM, del inglés *Tripartitte Motif*) de ligasas E3 de la ubicuitina. TRIM5α interactúa con proteínas de la cápside del VIH para hacer que el virus pierda su cubierta y se degrade en el proteasoma el complejo de la transcriptasa inversa del virus. También puede bloquear la translocación nuclear de los complejos víricos previos a la integración.



## Patogenia de la infección por el VIH y el sida

***La enfermedad del VIH comienza con una infección aguda, que solo controla en parte la respuesta inmunitaria del anfitrión, y avanza a una infección crónica progresiva de los tejidos linfáticos periféricos*** (fig. 21-7). El virus suele entrar a través del epitelio de una mucosa. Los siguientes acontecimientos en la infección pueden dividirse en varias fases.

***La infección aguda (temprana) se caracteriza por una infección de los linfocitos T memoria CD4+ que hay en los tejidos mucosos linfáticos y por la muerte de muchas células infectadas.*** Como los tejidos mucosos son el mayor reservorio de linfocitos T del cuerpo y el principal lugar de residencia de los linfocitos T memoria, esta pérdida local se refleja en una reducción considerable de linfocitos. De hecho, al cabo de 2 semanas de la infección puede destruirse una gran fracción de los linfocitos T CD4+.

***La transición desde la fase aguda a la fase crónica de la infección está acompañada por la diseminación del virus, la viremia y el desarrollo de respuestas inmunitarias del anfitrión.*** Las células dendríticas del epitelio en las zonas de entrada del virus capturan el virus y después migran a los ganglios

**FIGURA 21-7 Progresión de la infección por el VIH.** La progresión de la infección por el VIH se correlaciona con la propagación del virus desde el lugar inicial de infección a los tejidos linfáticos de todo el cuerpo. La respuesta inmunitaria del anfitrión controla temporalmente la infección aguda, pero no impide el establecimiento de la infección crónica de las células en los tejidos linfáticos. Los estímulos citocínicos inducidos por otros microbios sirven para aumentar la producción del VIH y la progresión al sida.

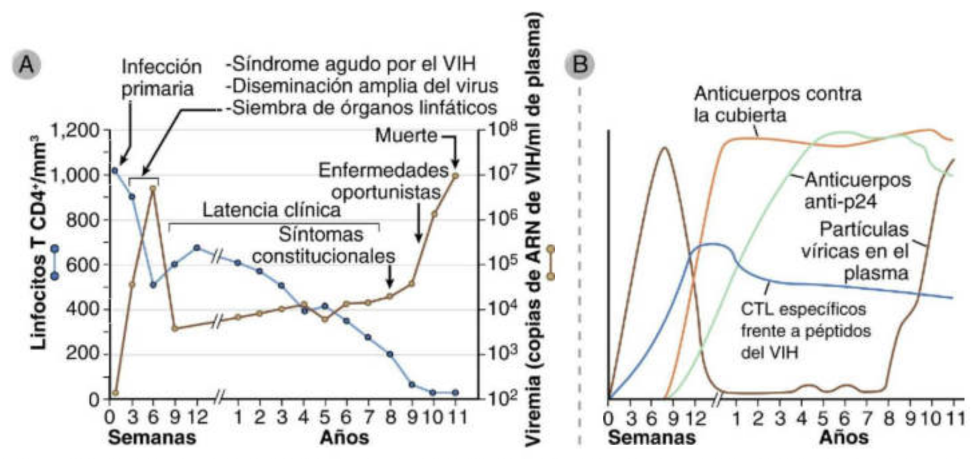



**FIGURA 21-8 Evolución clínica de la enfermedad por el VIH. A.** Viremia plasmática, cifras de linfocitos T CD4+ en sangre y estadios clínicos de la enfermedad. Alrededor de 12 semanas después de la infección, el virus de transmisión hemática (viremia plasmática) se reduce a valores muy bajos (detectables solo mediante análisis sensibles de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y permanece de esta forma durante muchos años. No obstante, la cifra de linfocitos T CD4+ declina de forma estable durante este período de latencia clínica debido a la replicación vírica activa y la infección del linfocito T en los ganglios linfáticos. Cuando las cifras de linfocitos T CD4+ disminuyen por debajo de un valor crítico (unos 200/mm$^3$), el riesgo de infección y otras manifestaciones clínicas del sida es alto. **B.** Respuesta inmunitaria a la infección por el VIH. Es detectable una respuesta de CTL al VIH de 2 a 3 semanas después de la infección inicial, que alcanza un valor máximo a las 9-12 semanas. Se produce una expansión acentuada de los linfocitos T CD8+ específicos frente al virus durante este tiempo, y hasta el 10% de los CTL de un paciente pueden ser específicos frente al VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral al VIH muestra su valor máximo a las 12 semanas aproximadamente. (***A,*** *tomado de Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS: New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection,* New England Journal of Medicine *328:327-335, 1993. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*



linfáticos. Las células dendríticas expresan una proteína con un dominio lectina ligador de manosa, llamado DC-SIGN, que puede ser particularmente importante en la unión de la cubierta del VIH y el transporte del virus. Una vez en los tejidos linfáticos, las células dendríticas pueden pasar el VIH a los linfocitos T CD4+ a través de un contacto intercelular directo. Al cabo de unos días de la primera exposición al VIH puede detectarse replicación vírica en los ganglios linfáticos. Esta replicación provoca una viremia, durante la cual hay un gran número de partículas del VIH en la sangre del paciente, acompañado de un síndrome agudo por el VIH que abarca varios signos y síntomas inespecíficos típicos de muchas infecciones víricas (descritos más adelante). La viremia permite al virus diseminarse por todo el cuerpo e infectar a los linfocitos T cooperadores, los macrófagos y las células dendríticas en los tejidos linfáticos periféricos. A medida que se propaga la infección por el VIH, el sistema inmunitario adaptativo monta respuestas inmunitarias celulares y humorales dirigidas contra los antígenos víricos, que describiremos más adelante. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción de virus, y tal control se refleja por una reducción de la viremia a cifras bajas, pero detectables, unas 12 semanas después de la exposición primaria.

***En la siguiente fase, crónica, de la enfermedad, los ganglios linfáticos y el bazo son los lugares de replicación del VIH y de destrucción celular continuas*** (v. fig. 21-7). Durante este período de la enfermedad, el sistema inmunitario sigue controlando la mayoría de las infecciones por microbios oportunistas y hay pocas o ninguna manifestación clínica de la infección por el VIH. Por tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se llama período de latencia clínica. Aunque la mayoría de los linfocitos T de la sangre periférica no albergan el virus, la destrucción de los linfocitos T CD4+ dentro de los tejidos linfáticos progresa de forma estable durante el período latente y el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos circulantes disminuye progresivamente (fig. 21-8). Más del 90% de los alrededor de $10^{12}$ linfocitos T del cuerpo están normalmente en los tejidos linfáticos periféricos y mucosos, y se calcula que el VIH destruye hasta 1 a $2 \times 10^9$ linfocitos T CD4+ al día. Al principio de la enfermedad, el organismo puede continuar produciendo linfocitos T CD4+ nuevos y, por tanto, las células pueden reponerse con la misma rapidez con que se destruyen. En esta fase pueden infectarse hasta el 10% de los linfocitos T CD4+ de los órganos linfáticos, pero el número de linfocitos T CD4+ circulantes que están infectados en cualquier momento puede ser menor del 0.1% del total de linfocitos T CD4+ de un sujeto. Finalmente, a lo largo de un período de años, el ciclo continuo de infección vírica, muerte de linfocitos T y nueva infección lleva a una pérdida detectable del número de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfáticos y en la circulación.

#### *Mecanismos de la inmunodeficiencia causada por el VIH*

La infección por el VIH afecta finalmente a la función de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los defectos más prominentes aparecen en la inmunidad celular y pueden atribuirse a varios mecanismos, como efectos citopáticos directos e indirectos del virus. Los efectos indirectos pueden ser especialmente importantes en la patogenia de la infección por el VIH porque muchos, o incluso la mayoría, de los linfocitos T infectados pueden sufrir una infección abortiva, de manera que no se producen virus ni efectos citopáticos directos.

***Una causa importante de pérdida de linfocitos T CD4+ en las personas infectadas por el VIH es el efecto directo de la infección de estas células por el VIH.*** La muerte de los linfocitos T CD4+ se asocia a la producción del virus en las células infectadas y

es una causa importante de la reducción del número de estas células, especialmente en la fase temprana (aguda) de la infección. Se han descrito varios efectos tóxicos directos del VIH sobre los linfocitos $CD4^+$ infectados.

- El proceso de producción del virus, con la expresión del gp41 en la membrana plasmática y la gemación de partículas víricas, puede aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática y provocar la entrada de cantidades mortales de calcio, lo que induce la apoptosis o la lisis osmótica de la célula causada por la entrada de agua.
- La producción vírica puede interferir con la síntesis de proteínas celulares y así llevar a la muerte celular.
- La infección no citopática (abortiva) por el VIH activa la vía del inflamasoma y lleva a una forma de muerte celular llamada piroptosis. Durante este proceso se liberan citocinas inflamatorias y el contenido celular, lo que lleva al reclutamiento de nuevas células y al aumento del número de células que pueden infectarse. Esta forma de muerte celular puede desempeñar una función importante no solo en la muerte de las células infectadas sino también en la propagación de la infección.
- La membrana plasmática de los linfocitos T infectados por el VIH se fusiona con la de los linfocitos T $CD4^+$ no infectados en virtud de interacciones gp120-CD4, y se forman células gigantes multinucleadas o sincitios. El proceso de formación de sincitios inducido por el VIH puede ser mortal para los linfocitos T infectados por el VIH, así como para los linfocitos T $CD4^+$ sin infectar, que se fusionan con las células infectadas. Sin embargo, este fenómeno se ha observado sobre todo en el laboratorio y raramente se observan sincitios en los tejidos de los pacientes con sida.



***Se han propuesto mecanismos adicionales para inducir la muerte de los linfocitos T $CD4^+$ infectados por el virus que explican la reducción y el deterioro de la función de estas células en los sujetos infectados por el VIH.*** Un mecanismo se relaciona con la activación crónica de las células no infectadas por las infecciones que son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH y también por las citocinas producidas en respuesta a estas infecciones. La activación crónica de los linfocitos T puede predisponer a las células a la apoptosis; aún no se ha definido la vía molecular implicada en este tipo de muerte celular inducida por la activación. La muerte apoptósica de los linfocitos activados puede ser responsable de la observación de que la pérdida de linfocitos T supere en gran medida el número de células infectadas por el VIH. Hay CTL específicos frente al VIH en muchos pacientes con sida y estas células pueden matar a los linfocitos T $CD4^+$ infectados. Además, los anticuerpos contra las proteínas de la cubierta del VIH pueden unirse a los linfocitos T $CD4^+$ infectados por el VIH y dirigir a las células hacia una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La unión de gp120 al CD4 intracelular recién sintetizado puede interferir con el procesamiento normal de las proteínas en el retículo endoplásmico y bloquear la expresión en la superficie celular del CD4, lo que hace a las células incapaces de responder al estímulo antigénico. Se ha señalado también que la maduración de los linfocitos T $CD4^+$ en el timo se hace defectuosa en los sujetos infectados. La importancia relativa de estos mecanismos indirectos de pérdida de linfocitos T $CD4^+$ en los pacientes infectados por el VIH es incierta y discutida.

***Los defectos funcionales del sistema inmunitario de los sujetos infectados por el VIH exacerban la inmunodeficiencia causada por la pérdida de linfocitos T $CD4^+$.*** Estos defectos funcionales son una reducción de respuestas de los linfocitos T a los antígenos y respuestas inmunitarias humorales débiles, aunque puedan estar elevadas las concentraciones séricas de Ig. Los defectos pueden ser el resultado de los efectos directos de la infección por el VIH sobre los linfocitos T $CD4^+$, incluidos los efectos del gp120 soluble liberado de la unión de las células infectadas a las células no infectadas. Por ejemplo, el CD4 que se ha unido al gp120 puede no estar disponible para interactuar con las moléculas de la clase II del MHC situadas en las APC, y así se inhibirían las respuestas de los linfocitos T a los antígenos. Por otra parte, la unión del gp120 al CD4 puede producir señales que reduzcan la función del linfocito T cooperador. Los linfocitos T infectados por el VIH son incapaces de formar sinapsis herméticas con las APC y así pueden interferir también con la activación del linfocito T. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con una infección por el VIH tienen un número elevado de linfocitos T reguladores $CD4^+CD25^+$, pero aún no está claro si esto es un hallazgo constante o si estas células contribuyen, en realidad, al defecto de la inmunidad.

La proteína Tat puede intervenir de alguna forma en la patogenia de la inmunodeficiencia causada por el VIH. Dentro de los linfocitos T, Tat puede interactuar con diversas proteínas reguladoras, y estas interacciones pueden interferir con las funciones normales del linfocito T como la síntesis de citocinas. Tat no solo entra en el núcleo de los linfocitos T infectados, sino que también puede escaparse a través de la membrana plasmática y entrar en las células vecinas, interfiriendo así con la activación de los linfocitos T no infectados de forma paracrina.

***Los macrófagos, las células dendríticas y las células dendríticas foliculares pueden infectarse o resultar dañadas por el VIH, y sus anomalías también contribuyen a la progresión de la inmunodeficiencia.***

- Los macrófagos expresan concentraciones mucho menores de CD4 que los linfocitos T cooperadores, pero expresan correceptores CCR5 y son sensibles a la infección por el VIH. Sin embargo, los macrófagos son relativamente resistentes a los efectos citopáticos del VIH. Los macrófagos también pueden infectarse por una vía independiente de gp120/gp41, como la fagocitosis de otras células infectadas o la endocitosis mediada por el receptor para el Fc de viriones de VIH cubiertos de anticuerpos. Como los macrófagos pueden infectarse, pero generalmente no mueren por la acción del virus, pueden convertirse en un reservorio para el virus. De hecho, la cantidad de VIH asociados al macrófago supera la de virus asociados al linfocito T en la mayoría de los tejidos de los pacientes con sida, incluidos el encéfalo y el pulmón. Los macrófagos infectados por el VIH pueden tener menoscabadas sus funciones de presentación del antígeno y de secreción de citocinas.
- Las células dendríticas también pueden infectarse por el VIH. Como los macrófagos, las células dendríticas no resultan dañadas directamente por la infección por el VIH. Sin embargo, estas células forman un contacto íntimo con los linfocitos T vírgenes durante el curso de la presentación del antígeno. Se ha propuesto que las células dendríticas infectan a los linfocitos T vírgenes durante estos encuentros y pueden ser así una vía de diseminación de la infección.
- Las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos y el bazo atrapan grandes cantidades de VIH en sus superficies, en parte por la unión

de virus cubiertos de anticuerpos a través del receptor para el Fc. Aunque las CDF no se infectan de un modo eficiente, contribuyen a la patogenia de la inmunodeficiencia asociada al VIH al menos de dos formas. Primero, la superficie de la CDF es un reservorio para el VIH que puede infectar a los macrófagos y los linfocitos T CD4+ en los ganglios linfáticos. Segundo, las funciones normales de la CDF en las respuestas inmunitarias se ven alteradas y pueden ser destruidas finalmente por el virus. Aunque los mecanismos de muerte inducida por el VIH de las CDF no se conocen, el resultado neto de la pérdida de la red de CDF en los ganglios linfáticos y el bazo es una profunda disolución de la arquitectura del sistema linfático periférico.

#### Reservorios del VIH y recambio vírico

***El virus detectado en la sangre de los pacientes lo producen, sobre todo, los linfocitos T CD4+ infectados de vida corta, y en menores cantidades otras células infectadas.*** Se han observado tres fases de reducción de la viremia plasmática en los pacientes tratados con fármacos antirretrovíricos o que pueden predecirse con modelos matemáticos, y estas curvas de reducción se han usado para conjeturar la distribución del VIH en diferentes reservorios celulares. Se cree que más del 90% de los virus plasmáticos los producen células de vida corta (semividas de ~1 día), que son probablemente los linfocitos T CD4+ activados, que son los principales reservorios y fuentes del virus en los pacientes infectados. Alrededor del 5% de los virus dan lugar al desarrollo de macrófagos, que tienen un recambio más lento (semivida de unas 2 semanas). Se ha planteado la hipótesis de que una pequeña fracción del virus, quizás tan solo un 1%, está presente de forma latente en los linfocitos T memoria. Debido a la larga vida de los linfocitos memoria, podría tardarse decenios en eliminar este reservorio del virus, aunque se bloquearan nuevas rondas de infección.

### Manifestaciones clínicas de la enfermedad por el VIH

Se ha acumulado una gran cantidad de información sobre la epidemiología y la evolución clínica de la infección por el VIH. A medida que el tratamiento farmacológico antirretrovírico mejora, muchas de las manifestaciones clínicas están cambiando. En el siguiente apartado describiremos las características «clásicas» de la infección por el VIH y nos referiremos a los cuadros cambiantes cuando sea relevante.

#### Transmisión del VIH y epidemiología del sida

El VIH se transmite de un sujeto a otro mediante tres vías principales:

- ***El contacto sexual es el modo más frecuente de transmisión,*** bien entre parejas heterosexuales (el modo más frecuente de transmisión en África y Asia) o entre parejas de varones homosexuales. En el África subsahariana, donde la incidencia de la infección es la mayor de todo el mundo (se calcula en unos 10,000 casos nuevos diarios), más de la mitad de los sujetos infectados son mujeres.
- ***La transmisión de la madre al niño*** del VIH es responsable de la mayoría de los casos pediátricos de sida. Este tipo de transmisión es más frecuente dentro del útero o durante el nacimiento, aunque también es posible la transmisión a través de la leche materna.
- ***La inoculación en un receptor de sangre o hemoderivados infectados*** también es un modo frecuente de transmisión del VIH. El hecho de compartir agujas entre consumidores de drogas por vía intravenosa es responsable de la mayoría de los casos de esta forma de transmisión. Con la llegada de las pruebas de laboratorio de cribado habituales, las transfusiones de sangre o de hemoderivados en el ámbito clínico suponen una pequeña porción de las infecciones por el VIH.

#### Evolución clínica de la infección por el VIH

La evolución de la enfermedad por el VIH puede seguirse midiendo la cantidad de virus en el plasma del paciente y la cifra de linfocitos T CD4+ en la sangre (v. fig. 21-8).

- ***La fase aguda*** de la enfermedad, también llamada síndrome del VIH agudo, es el período de viremia caracterizado por síntomas inespecíficos de infección. Aparece en el 50 al 70% de los adultos infectados habitualmente a las 3 a 6 semanas de la infección. Hay una cifra máxima de virus en el plasma y una moderada reducción de la cifra de linfocitos T CD4+, pero el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos vuelve con frecuencia a la normalidad. En muchos pacientes, sin embargo, la infección permanece oculta y no hay síntomas.
- ***La fase crónica de la latencia clínica*** puede durar muchos años. Durante este tiempo, el virus queda contenido dentro de los tejidos linfáticos y la pérdida de linfocitos T CD4+ se corrige reponiendo los progenitores. Los pacientes son asintomáticos o sufren infecciones leves. Al cabo de 2 a 6 meses de la infección, la concentración plasmática del virus se estabiliza en un punto de ajuste particular, que difiere entre los pacientes. El valor de ese punto de ajuste vírico y el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos son factores pronósticos útiles de la progresión de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes se hacen sensibles a otras infecciones y las respuestas inmunitarias a estas infecciones pueden estimular la producción del VIH y acelerar la destrucción de los tejidos linfáticos. Como se expuso antes, la transcripción de los genes del VIH puede potenciarse con estímulos que activan los linfocitos T, como los antígenos y diversas citocinas. Las citocinas, como el TNF, que se producen durante la respuesta inmunitaria innata a infecciones microbianas, fomentan particularmente bien la producción del VIH. De este modo, el intento del sistema inmunitario de erradicar otros microbios le lleva a ser destruido por el VIH.
- ***La enfermedad producida por el VIH progresa hasta la fase final y casi siempre mortal, llamada sida, cuando la cifra de linfocitos T CD4+ disminuye por debajo de las 200 células/mm³.*** La viremia del VIH puede aumentar de forma llamativa cuando la replicación vírica en reservorios distintos a los linfocitos T se acelera sin control. Los pacientes con sida sufren combinaciones de infecciones oportunistas, neoplasias, caquexia (síndrome de emaciación del VIH), insuficiencia renal (nefropatía del VIH) y degeneración del SNC (encefalopatía del sida) (tabla 21-7). Como los linfocitos T CD4+ cooperadores son esenciales para las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a varios microbios, la pérdida de estos linfocitos es la principal razón de que los pacientes con sida sean proclives a muchos tipos diferentes de infecciones. Además, muchos de los tumores que surgen en pacientes con sida tienen un origen vírico y su prevalencia en el marco del sida refleja la incapacidad del paciente infectado por el VIH de montar una respuesta inmunitaria eficaz contra los virus oncógenos. A menudo se observa caquexia en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y puede deberse a los efectos de las citocinas inflamatorias (como el TNF) sobre el apetito

**TABLA 21-7 Manifestaciones clínicas de la infección por el VIH**

| Fase de la enfermedad | Manifestaciones clínicas |
|---|---|
| Enfermedad aguda por el VIH | Fiebre, cefaleas, dolor faríngeo con faringitis, linfoadenopatía generalizada, erupciones cutáneas |
| Período de latencia clínica | Reducción del número de linfocitos T CD4+ sanguíneos |
| Sida | Infecciones oportunistas<br>Protozoos *(Toxoplasma, Cryptosporidium)*<br>Bacterias *(Mycobacterium avium, Nocardia, Salmonella)*<br>Hongos *(Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Pneumocystis)*<br>Virus (citomegalovirus, herpes simple, varicela zóster)<br>Tumores<br>Linfomas (incluidos linfomas de linfocitos B asociados al VEB)<br>Sarcoma de Kaposi<br>Carcinoma de cuello uterino<br>Encefalopatía<br>Síndrome consuntivo |

y el metabolismo. La afectación del SNC en el sida puede deberse a la lesión neuronal producida por el virus o por proteínas víricas desprendidas como gp120 y Tat, así como a los efectos de citocinas elaboradas por las células microgliales infectadas. Muchas de estas consecuencias devastadoras de la infección por el VIH, incluidas las infecciones oportunistas y los tumores, se han reducido de forma significativa gracias al tratamiento antirretrovírico muy activo.



Aunque este resumen de la evolución clínica es cierto en los casos más graves, la progresión de la enfermedad es muy variable y algunos sujetos no progresan a lo largo del tiempo. Los correlatos inmunológicos de la progresión variable siguen siendo desconocidos. Además, el tratamiento antirretrovírico reciente ha cambiado la evolución de la enfermedad y reducido mucho la incidencia de infecciones oportunistas graves (como *Pneumocystis*) y tumores (como el sarcoma de Kaposi).

## Respuestas inmunitarias al VIH

***Las respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas frente al VIH aparecen después de la infección, pero generalmente procuran una protección limitada.*** La respuesta temprana a la infección por el VIH es, de hecho, similar de muchas maneras a la respuesta inmunitaria a otros virus y sirve para eliminar a la mayoría de los virus presentes en la sangre y en los linfocitos T circulantes. No obstante, está claro que estas respuestas inmunitarias no erradican todos los virus y la infección supera finalmente al sistema inmunitario en la mayoría de los sujetos. A pesar de la escasa eficacia de las respuestas inmunitarias frente al virus, es importante caracterizarlas por tres razones. En primer lugar, las respuestas inmunitarias pueden ser perjudiciales para el anfitrión, por ejemplo, al estimular la captación de virus opsonizados por las células no infectadas mediante una endocitosis mediada por el receptor para el Fc o mediante la erradicación de los linfocitos T CD4+ que expresan antígenos víricos por la acción de los CTL CD8+. En segundo lugar, los anticuerpos contra el VIH son marcadores diagnósticos de la infección por el VIH que se usan ampliamente para los estudios de cribado. En tercer lugar, el diseño de vacunas eficaces para la inmunización contra el VIH requiere conocer los tipos de respuestas inmunitarias con más probabilidades de proteger (los correlatos de la protección).

Se han descrito muchas respuestas inmunitarias innatas contra el VIH. Entre ellas están la producción de péptidos antimicrobianos (defensinas) y la activación de los linfocitos NK, las células dendríticas (particularmente las células dendríticas plasmocitoides productoras de interferones del tipo I) y el sistema del complemento. No se ha establecido la función de estas respuestas en la lucha contra la infección.

***La respuesta inmunitaria adaptativa inicial a la infección por el VIH se caracteriza por la expansión de los linfocitos T CD8+ específicos frente a péptidos del VIH.*** Hasta el 10% o más de los linfocitos T CD8+ circulantes pueden ser específicos frente al VIH durante la infección aguda. Estos CTL controlan la infección en la fase inicial (v. fig. 21-8), pero finalmente se muestran ineficaces por la aparición de mutantes de escape del virus (variantes con antígenos mutados). Los linfocitos T CD4+ también responden al virus y estos linfocitos T CD4+ pueden contribuir al control vírico de diferentes formas. Es necesaria una respuesta de linfocitos T CD4+ eficaz para la cooperación con la generación de linfocitos T CD8+ memoria, pero también se ha demostrado que los linfocitos T CD4+ median las respuestas citolíticas contra las células infectadas por el VIH, quizás usando el ligando del Fas para dirigirse al Fas situado en los linfocitos T CD4+ infectados.

La importancia de las respuestas de CTL en el control del VIH la subraya la evolución del virus bajo presión inmunitaria, lo que da lugar a cepas del virus que han perdido sus epítopos de CTL originales. La evolución del virus también da lugar a la pérdida de los epítopos reconocidos por los linfocitos T CD4+, lo que indica que tanto los linfocitos CD8+ como los CD4+ contribuyen a la defensa del anfitrión contra los virus.

***Las respuestas de anticuerpos a diversos antígenos del VIH son detectables a las 6 a 9 semanas de la infección.*** Las moléculas del VIH más inmunógenas que desencadenan respuestas de anticuerpos parecen ser las glucoproteínas de la cubierta, y hay títulos altos de anticuerpos anti-gp120 y anti-gp41 en la mayoría de los sujetos infectados por el VIH. Otros anticuerpos anti-VIH que se encuentran con frecuencia en los sueros de los pacientes son los anticuerpos frente a p24, la transcriptasa inversa y los productos *gag* y *pol* (v. fig. 20-8). El efecto de estos anticuerpos sobre la evolución clínica de la infección por el VIH es incierto. Los primeros anticuerpos no son neutralizantes y generalmente son malos inhibidores de la infecciosidad del virus y de sus efectos citopáticos. Los anticuerpos neutralizadores contra gp120 aparecen 2 a 3 meses después de la infección primaria, pero incluso estos anticuerpos no pueden enfrentarse a un virus capaz de cambiar rápidamente los epítopos más inmunodominantes de las glucoproteínas de su cubierta. La secuenciación de los genes de cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos de los linfocitos B específicos frente a gp140 en sujetos que han sido infectados por el VIH-1 durante algunos años ha revelado la presencia de anticuerpos ampliamente neutralizantes. Estos anticuerpos se unen a un lugar de una proteína vírica que el virus no puede mutar, por ejemplo, el lugar de unión al CD4 de la gp140. Por lo tanto, son eficaces eliminadores del virus. Una característica notable de todos estos anticuerpos es que han sido seleccionados tras una hipermutación somática extensa, lo que implica una respuesta de anticuerpos dependiente del linfocito T cooperador. La implicación es que el

repertorio de linfocitos B vírgenes específicos frente al VIH consiste sobre todo en linfocitos B cuyos receptores para el antígeno se unen débilmente a ciertos epítopos antigénicos como el lugar de unión al CD4 del gp140. Muchas rondas de hipermutación somática y selección que pueden tener lugar en una infección prolongada pueden generar al final poblaciones de linfocitos B que se unan con elevada afinidad al epítopo original reconocido débilmente. Uno de los objetivos de la vacunación es generar tales anticuerpos ampliamente neutralizantes de afinidad alta, pero hasta ahora esto no se ha conseguido de forma consistente.

### Mecanismos de evasión inmunitaria por el VIH

El VIH es el prototipo de microorganismo patógeno infeccioso que se evade de las defensa de los anfitriones destruyendo su sistema inmunitario. Además, varias características del VIH pueden ayudar al virus a evadirse de la inmunidad del anfitrión.

***El VIH tiene una tasa de mutaciones sumamente alta por la tendencia al error de la transcripción inversa, y de esta manera puede evitar ser detectado por los anticuerpos o los linfocitos T generados en respuesta a las proteínas víricas.*** Se calcula que en una persona infectada se produce todos los días cualquier posible mutación puntual en el genoma del virus. Una región de la molécula de gp120, llamada asa V3, es uno de los componentes antigénicos más variables del virus; varía incluso en cepas de VIH tomadas del mismo sujeto en diferentes momentos. Muchos epítopos del virus que podrían servir en potencia de dianas a los anticuerpos ampliamente neutralizantes están protegidos también por azúcares voluminosos ligados con enlaces N-glucosídicos que conforman lo que se conoce como el escudo glucano del VIH.

Las células infectadas por el VIH pueden evadirse de los CTL a través de una reducción de la expresión de las moléculas de la clase I del MHC. La proteína Nef del VIH inhibe la expresión de moléculas de la clase I del MHC, sobre todo al promover la interiorización de estas moléculas. En algunos casos se han demostrado otros mecanismos de inhibición de la inmunidad celular. Como ya se ha comentado, entre ellos están la inhibición preferente de las citocinas $T_H1$, la activación de los linfocitos T reguladores y la supresión de las funciones de la célula dendrítica. No se han establecido los mecanismos de estas acciones del virus ni su significado patogénico.

### Controladores de élite y sujetos que no progresan a largo plazo: posible participación de los genes del anfitrión

***Aunque la mayoría de los sujetos infectados por el VIH sufren finalmente sida, alrededor del 1% de ellos no sufren la enfermedad.*** Tales sujetos tienen cifras altas de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, no requieren tratamiento y tienen una viremia persistente, aunque ninguna enfermedad durante al menos 10 a 15 años. En función del grado de viremia, este grupo puede dividirse en dos subgrupos: los que no progresan a largo plazo tienen una viremia detectable de alrededor de 5,000 copias de ARN del VIH-1 por mililitro de sangre; y un subgrupo mucho menor de «controladores de élite» presenta cargas víricas de unas 50 copias o menos de ARN del VIH-1 por mililitro de sangre. Hay un considerable interés en conocer la base génica del control del VIH examinando estas cohortes de sujetos con detalle. Hasta ahora se ha propuesto la importante función del *locus* del MHC en la protección de los sujetos y en la evitación de la progresión mediante estudios de asociación genéticos. *Loci* específicos del HLA de la clase I e incluso algunos del HLA de la clase II se han ligado al hecho de que la enfermedad no progrese. Hemos mencionado antes la importancia de la herencia de la eliminación homocigótica de 32 bp del CCR5 en la protección de la infección, y es probable que en los próximos años se revelen otros factores génicos que contribuyan a la resistencia.

### Tratamiento y prevención del sida y desarrollo de la vacuna

La investigación activa se ha dirigido a la obtención de reactivos que interfieran con el ciclo vital del virus. El tratamiento de la infección por el VIH y del sida abarca ahora típicamente la administración de tres fármacos antivíricos, usados en combinación, que se dirigen a moléculas víricas diana para las que no existen homólogos humanos. Los primeros fármacos antirretrovíricos que se utilizaron ampliamente fueron los análogos de los nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa vírica. Estos fármacos son los análogos del nucleósido desoxitimidina, como la 3'-acido-3'-desoxitimidina (AZT), los análogos del nucleósido desoxicitidina y los análogos de la desoxiadenosina. Cuando estos fármacos se utilizan solos, a menudo reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH durante varios meses a años, pero habitualmente no detienen la progresión de la enfermedad inducida por el VIH, en gran parte por la evolución del virus con formas mutadas de transcriptasa inversa que son resistentes a los fármacos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa diferentes a los nucleósidos se unen a la enzima e inhiben su función. Se han obtenido inhibidores de la proteasa vírica que bloquean el procesamiento de las proteínas precursoras en proteínas maduras de la cápside vírica y del núcleo. Cuando estos inhibidores de proteasas se usan solos, surgen virus mutados resistentes a sus efectos. No obstante, los inhibidores de la proteasa son ahora un componente frecuente de un régimen terapéutico de tres fármacos con dos inhibidores diferentes de la transcriptasa inversa. Este nuevo tratamiento triple, denominado habitualmente HAART (tratamiento antirretrovírico muy activo, del inglés *highly active antiretroviral therapy*) o ART (tratamiento antirretrovírico, del inglés *antiretroviral therapy*), ha reducido el ARN plasmático del virus hasta cifras indetectables en la mayoría de los pacientes tratados durante años. Ahora también se usa un inhibidor de la integrasa como parte del tratamiento antivírico. Los «inhibidores de la entrada», que impiden la entrada del virus al dirigirse contra el CD4 o el CCR5 en la célula anfitriona o gp41 o gp120 en el virus, son otra nueva categoría de tratamiento. Los fármacos que se dirigen contra gp41 incluyen compuestos que impiden la fusión de la cubierta vírica con la membrana plasmática del anfitrión. Aunque el tratamiento antirretrovírico ha reducido los títulos víricos hasta cifras inferiores al umbral de detección durante hasta 10 años en algunos pacientes, es improbable que tal tratamiento pueda eliminar el virus de todos los reservorios (especialmente de las células infectadas desde hace tiempo), y finalmente puede surgir la resistencia a los fármacos. Otros problemas formidables asociados a estos nuevos tratamientos farmacológicos, que dificultarán su uso en muchas partes del mundo, son su coste elevado, los esquemas de administración complicados y los efectos adversos significativos.

Las infecciones individuales experimentadas por los pacientes con sida se tratan con la profilaxis, los antibióticos y las medidas de apoyo adecuadas. A menudo es necesario un tratamiento antibiótico más intensivo que para infecciones análogas en anfitriones menos inmunodeprimidos.

Los esfuerzos para evitar la infección por el VIH son sumamente importantes y potencialmente eficaces para controlar la epidemia del VIH. En EE. UU., el cribado habitual de los hemoderivados en busca de signos de infección por el VIH en el donante ha reducido el riesgo de este modo de transmisión a cifras despreciables. Varias medidas de salud pública para aumentar el uso del condón y reducir el uso de agujas contaminadas en los usuarios de drogas por vía intravenosa son ahora generalizadas. Quizás las medidas preventivas más eficaces son las campañas para aumentar el conocimiento del VIH por parte del público. Ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración de fármacos antirretrovíricos a madres embarazadas evita la infección de los recién nacidos. El uso profiláctico de estos fármacos en los pacientes de riesgo alto también reduce la frecuencia de infección.

***El desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH es una prioridad de las instituciones dedicadas a la investigación biomédica en todo el mundo.*** La tarea se ha complicado por la capacidad del virus de mutar y variar mucho sus antígenos inmunógenos. Es probable que una vacuna eficaz tenga que estimular respuestas humorales y celulares frente a antígenos víricos críticos para el ciclo vital del virus. Para conseguir este objetivo se están intentando varios abordajes con el fin de obtener la vacuna contra el VIH. Gran parte del trabajo preliminar se ha centrado en la infección por el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) de los macacos, y ya se han obtenido vacunas eficaces contra el VIS. Este éxito es alentador, porque el VIS tiene una estructura molecular muy parecida a la del VIH y causa una enfermedad en los macacos que es similar al sida de los seres humanos. Se han probado varias vacunas de virus vivos con la esperanza de que inducirán fuertes respuestas de CTL. Tales vacunas abarcan virus híbridos recombinantes no virulentos compuestos de secuencias del VIS y del VIH, o de virus que se han atenuado mediante eliminaciones de una o más partes del genoma vírico, como el gen *nef.* Un aspecto que preocupa de las vacunas de virus vivos es su potencial de producir enfermedad si no se atenúan completamente y posiblemente de recombinarse con el VIH del tipo salvaje para producir una variante patógena. Otro método que evita estos aspectos preocupantes sobre su seguridad, pero conserva su capacidad de inducir la inmunidad mediada por los CTL, es el uso de vectores víricos recombinantes vivos diferentes al VIH portadores de genes del VIH. Los ensayos preliminares realizados en voluntarios humanos han mostrado ya que las vacunas de la viruela del canario que expresan varios genes del VIH-1 pueden inducir fuertes respuestas de CTL a los antígenos del VIH. También se han estudiado muchas vacunas de ADN; estas vacunas se componen de combinaciones de genes estructurales y reguladores del VIS o del VIH introducidos en vectores de expresión del ADN de los mamíferos. Las combinaciones de vacunas, como la inmunización inicial con una vacuna de ADN seguida del recuerdo con un vector de la viruela de canario que exprese genes del VIH, han conseguido algunos de los resultados más prometedores hasta la fecha. Las vacunas de proteína o subunidades peptídicas recombinantes que inducen anticuerpos han tenido hasta ahora un valor limitado, porque los anticuerpos inducidos por estas vacunas no suelen neutralizar las cepas clínicas de VIH.

## RESUMEN

* Las enfermedades por inmunodeficiencia se deben a defectos congénitos o adquiridos de los linfocitos, los fagocitos y otros mediadores de las inmunidades innata y adaptativa. Estas enfermedades se asocian a una mayor propensión a la infección, cuya naturaleza y gravedad dependen, en gran medida, del componente del sistema inmunitario que sea anómalo y del grado de la anomalía.
* Los trastornos de la inmunidad innata son los defectos de la actividad microbicida de los fagocitos (p. ej., EGC o síndrome de Chédiak-Higashi), la migración y adhesión del leucocito (p. ej., deficiencia de la adhesión del leucocito), las señales del TLR y el complemento.
* Las inmunodeficiencias combinadas graves son los defectos en el desarrollo del linfocito que afectan a los linfocitos T y B, y se deben a señales defectuosas de las citocinas, un metabolismo anómalo de las purinas, una recombinación V(D)J defectuosa y mutaciones que afectan a la maduración del linfocito T.
* Las inmunodeficiencias de anticuerpos son las enfermedades causadas por una maduración o activación defectuosa del linfocito B y defectos en la colaboración entre los linfocitos T y B (síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X).
* Las inmunodeficiencias del linfocito T son enfermedades en las que es defectuosa la expresión de moléculas del MHC, hay trastornos de las señales del linfocito T y enfermedades raras que afectan a las funciones de los CTL y de los linfocitos NK.
* El tratamiento de las inmunodeficiencias congénitas consiste en transfusiones de anticuerpos, trasplantes de médula ósea o de célula troncal o la restitución de enzimas. La genoterapia podrá ofrecer mejores tratamientos en el futuro.
* Las inmunodeficiencias adquiridas se deben a infecciones, malnutrición, cáncer diseminado y tratamientos inmunosupresores para el rechazo del trasplante o las enfermedades autoinmunes.
* El sida es una inmunodeficiencia grave causada por una infección por el VIH. Este retrovirus infecta a los linfocitos T $CD4^+$, los macrófagos y las células dendríticas, y causa una disfunción progresiva del sistema inmunitario. La mayor parte de la inmunodeficiencia en el sida puede atribuirse a la pérdida de linfocitos T $CD4^+$.
* El VIH entra en las células al unirse a la molécula CD4 y un correceptor de la familia de receptores de quimiocinas. Una vez dentro de la célula, el genoma vírico se transcribe de forma inversa en ADN y se incorpora en el genoma celular. La transcripción de genes del virus y la reproducción vírica se estimulan por señales que activan normalmente la célula anfitriona. La producción del virus se acompaña de la muerte de las células infectadas.
* La fase aguda de la infección se caracteriza por la muerte de los linfocitos T memoria $CD4^+$ en los tejidos mucosos y la diseminación del virus a los ganglios linfáticos. En la fase latente posterior, hay una replicación vírica reducida en los tejidos linfáticos y una pérdida lenta y progresiva de linfocitos T. La activación persistente de los linfocitos T promueve su muerte, lo que conduce a su pérdida rápida y a una inmunodeficiencia en la fase crónica de la infección.

- La pérdida de linfocitos T CD4+ en los sujetos infectados por el VIH se debe a efectos citopáticos directos del virus, efectos tóxicos de productos víricos, como el gp120 desprendido, y efectos indirectos, como la muerte celular inducida por la activación o la lisis inducida por los CTL de los linfocitos T CD4+ infectados.
- Hay varios reservorios del VIH en los sujetos infectados, como los linfocitos T CD4+ activados de vida corta, los macrófagos de vida larga y los linfocitos T memoria infectados de forma latente y de vida larga.
- La pérdida de linfocitos T CD4+ inducida por el VIH da lugar a una mayor propensión a la infección por varios microorganismos oportunistas. Además, los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor incidencia de tumores, particularmente de sarcoma de Kaposi y de linfomas de linfocitos B asociados al VEB, y de encefalopatía. La incidencia de estas complicaciones se ha reducido mucho con el tratamiento antirretrovírico.
- El VIH tiene una elevada frecuencia de mutaciones, lo que permite al virus evadirse de las respuestas inmunitarias del anfitrión y hacerse resistente a los tratamientos farmacológicos. La variabilidad génica también supone un problema para el diseño de una vacuna eficaz contra el VIH. La infección por el VIH puede tratarse con una combinación de inhibidores de las enzimas víricas.

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Inmunodeficiencias congénitas (primarias)

Blackburn MR, Kellems RE: Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation, *Advances in Immunology* 86:1-4, 2005.

Casanova J-L, Abel L: The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations, *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 14:215-243, 2013.

Castigli E, Geha RS: Molecular basis of common variable immunodeficiency, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117:740-746, 2006.

Chen X, Jensen PE: MHC class II antigen presentation and immunological abnormalities due to deficiency of MHC class II and its associated genes, *Experimental and Molecular Pathology* 85:40-44, 2008.

Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, Coustan-Smith E, Howard V, Campana D: Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts, *Annual Review of Immunology* 27:199-227, 2009.

Durandy A, Kracker S, Fischer A: Primary antibody deficiencies, *Nature Reviews Immunology* 13:519-533, 2013.

Janka GE: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Hematology* 10(suppl 1):104-107, 2005.

Lavin MF: Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signaling and cancer, *Nature Reviews Molecular and Cell Biology* 9:759-769, 2008.

Milner JD, Holland SM: The cup runneth over: lessons from the ever-expanding pool of primary immunodeficiency diseases, *Nature Reviews Immunology* 13:635-668, 2013.

Notarangelo LD: Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present), *Annual Review of Immunology* 31:195-225, 2013.

Ochs HD, Thrasher AJ: The Wiskott-Aldrich syndrome, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117:725-738, 2006.

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131:314-323, 2013.

Puel A, Yang K, Ku CL, et al: Heritable defects of the human TLR signaling pathways, *Journal of Endotoxin Research* 11:220-224, 2005.

### VIH y sida

Barouch DH: Challenges in the development of an HIV-1 vaccine, *Nature* 455:613-619, 2008.

Brenchley JM, Price DA, Douek DC: HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nature Immunology* 7:235-239, 2006.

Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS, *Annual Review of Medicine* 60:471, 2009.

Haase AT: Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts, *Nature Reviews Immunology* 5:783-792, 2005.

Hladik F, McElrath MJ: Setting the stage: host invasion by HIV, *Nature Reviews Immunology* 8:447-457, 2008.

Johnston MI, Fauci AS: An HIV vaccine—evolving concepts, *New England Journal of Medicine* 356:2073-2081, 2007.

Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ: Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning, *Nature Reviews Immunology* 13:693-701, 2013.

Lusso P: HIV and the chemokine system: 10 years later, *EMBO Journal* 25:447-456, 2006.

Mascola JR, Montefiori DC: The role of antibodies in HIV vaccines, *Annual Review of Immunology* 28:413-444, 2010.

McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF: The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development, *Nature Reviews Immunology* 10:11-23, 2010.

Nixon DF, Aandahl EM, Michaelsson J: CD4+CD25+ regulatory T cells in HIV infection, *Microbes and Infection* 7:1063-1065, 2005.

Walker B, McMichael A: The T-cell response to HIV, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2, 2:a007054, 2012..

Walker BD, Yu XG: Unraveling the mechanisms of durable control of HIV-1, *Nature Reviews Immunology* 13:487-498, 2013.

Apéndice

# I

# GLOSARIO

**Activación alternativa del macrófago** Activación del macrófago por la IL-4 y la IL-13 que conduce a un fenotipo antiinflamatorio y reparador tisular, al contrario que la activación clásica del macrófago por medio del interferón $\gamma$ y de ligandos para el TLR.

**Activación clásica del macrófago** La activación del macrófago con interferón-$\gamma$, linfocitos $T_H1$ y ligandos para el TLR, que lleva a un fenotipo proinflamatorio y microbicida. Los macrófagos «activados de la forma clásica» se llaman también macrófagos M1.

**Activadores policlonales** Sustancias capaces de activar muchos clones de linfocitos, independientemente de sus especificidades antigénicas. Ejemplos de activadores policlonales son los anticuerpos anti-IgM para los linfocitos B y los anticuerpos anti-CD3, los superantígenos bacterianos y la PHA para los linfocitos T.

**Adresina** Molécula de adhesión expresada en las células endoteliales en diferentes localizaciones anatómicas que dirige el alojamiento de los linfocitos en órganos específicos. La adresina mucosa llamada molécula de adhesión celular 1 (MadCAM-1) es un ejemplo de adresina expresada en las placas de Peyer en la pared intestinal, que se une a la integrina $\alpha_4\beta_7$ situada en los linfocitos T que se alojan en el intestino.

**Adyuvante** Una sustancia, diferente del antígeno, que potencia la activación del linfocito T y B al promover, sobre todo, la acumulación y activación de células presentadoras de antígenos (APC) en el lugar de exposición al antígeno. Los adyuvantes estimulan la expresión de coestimuladores y citocinas estimuladoras del linfocito T por las APC, y así pueden prolongar la expresión de complejos péptido-MHC en la superficie de la APC.

**Afinidad** La fuerza de unión entre un solo lugar de unión de una molécula (p. ej., un anticuerpo) y un ligando (p. ej., un antígeno). La afinidad de una molécula X por un ligando Y se representa por la constante de disociación ($K_d$), que es la concentración de Y necesaria para ocupar las zonas de combinación de la mitad de las moléculas X presentes en una solución. Una $K_d$ menor indica una afinidad de la interacción más fuerte o mayor, y es necesaria una concentración menor del ligando para ocupar los sitios.

**Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X** Una enfermedad por inmunodeficiencia, también llamada agammaglobulinemia de Bruton, caracterizada por un bloqueo en los primeros pasos de la maduración del linfocito B y la falta de Ig sérica. Los pacientes sufren infecciones bacterianas piógenas. La enfermedad se debe a mutaciones o eliminaciones en el gen que codifica la Btk, una enzima implicada en la transducción de señales en los linfocitos B en desarrollo.

**Alelo** Una de las diferentes formas del mismo gen presente en un *locus* cromosómico particular. Un sujeto que es heterocigoto en un *locus* tiene dos alelos diferentes, cada uno en un miembro diferente de una pareja de cromosomas, uno heredado de la madre y otro del padre. Si un gen particular en una población tiene alelos diferentes, se dice que el gen o el *locus* es polimórfico. Los genes del MHC tienen muchos alelos (es decir, es muy polimórfico).

**Alérgeno** Un antígeno que desencadena una reacción de hipersensibilidad inmediata (alérgica). Los alérgenos son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas que inducen respuestas IgE de anticuerpos en los sujetos atópicos.

**Alergia** Un trastorno causado por una reacción de hipersensibilidad inmediata, a menudo denominada con referencia al tipo de antígeno (alérgeno) que desencadena la enfermedad, como alergia alimentaria, alergia a picadura de abeja y alergia a la penicilina. Todos estos trastornos son el resultado de la producción de IgE estimulada por los linfocitos T cooperadores productores de IgE, seguida de la activación del mastocito dependiente del alérgeno y de la IgE.

**Aloanticuerpo** Un anticuerpo específico frente a un aloantígeno (es decir, un antígeno presente en algunos individuos de una especie, pero no en otros).

**Aloantígeno** Una célula o antígeno tisular presente en algunos individuos de una especie, pero no en otros, y que se reconoce como extraño en un aloinjerto. Los aloantígenos suelen ser productos de genes polimórficos.

**Aloantisuero** El suero que contiene el aloanticuerpo de un sujeto que se ha expuesto antes a uno o más aloantígenos.

**Alojamiento del linfocito** La migración dirigida de subgrupos de linfocitos circulantes a tejidos particulares. El alojamiento del linfocito está regulado por la expresión selectiva de moléculas de adhesión endoteliales y quimiocinas en diferentes tejidos. Por ejemplo, algunos linfocitos se alojan preferentemente en la mucosa intestinal, lo que está regulado por la quimiocina CCL25 y la molécula de adhesión endotelial MadCAM, ambas expresadas en el intestino, que se unen respectivamente al receptor de quimiocinas CCR9 y a la integrina $\alpha_4\beta_1$ situada en los linfocitos que se alojan en el intestino.

**Alorreactivo** Reactivo a los aloantígenos; describe los linfocitos T o anticuerpos procedentes de un sujeto que reconocerán antígenos situados en las células o tejidos de otro individuo con una composición génica diferente.

**Alotipo** La propiedad de un grupo de moléculas de anticuerpo definida porque comparten un determinante antigénico particular que se encuentra en los anticuerpos de algunos individuos, pero no de otros. Tales determinantes se llaman alotopos. Los anticuerpos que comparten un alotopo particular pertenecen al mismo alotipo. Alotipo también se usa a menudo como sinónimo de alotopo.

**Amiloide A sérico (SAA)** Una proteína de fase aguda cuya concentración sérica aumenta significativamente en el marco de la infección y la inflamación, sobre todo debido a su síntesis hepática inducida por la IL-1 y el TNF. El SAA activa la quimiotaxia del leucocito, la fagocitosis y la adhesión a las células endoteliales.

**Aminas biógenas** Compuestos no lipídicos de masa molecular baja, como la histamina, que tienen un grupo amino, se almacenan en los gránulos citoplásmicos de los mastocitos, se liberan a partir de ellos y median muchos de los efectos biológicos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas). (Las aminas biógenas se llaman, a veces, aminas vasoactivas.)

**Aminoácidos de anclaje** Los aminoácidos de un péptido cuyas cadenas laterales se ajustan en huecos situados en la hendidura de unión al péptido de una molécula del MHC. Las cadenas laterales se unen a aminoácidos complementarios situados en la molécula del MHC y, por tanto, sirven para anclar el péptido en la hendidura de la molécula del MHC.

**Anafilaxia** Una forma grave de hipersensibilidad inmediata en la que hay activación sistémica de mastocitos o basófilos, y los mediadores liberados causan constricción bronquial, edema tisular y colapso cardiovascular.

**Anafilotoxinas** Los fragmentos C5a, C4a y C3a del complemento que se generan durante la activación del complemento. Las anafilotoxinas se unen a receptores específicos de la superficie celular y promueven la inflamación aguda al estimular la quimiotaxias del neutrófilo y activar a los mastocitos.

**Anergia** Un estado de falta de respuesta a un estímulo antigénico. La anergia linfocítica (también llamada anergia clonal) es la imposibilidad de los clones de linfocitos T o B de reaccionar con el antígeno y es un mecanismo de mantenimiento de la tolerancia inmunitaria a lo propio. En la clínica, la anergia describe la falta de reacciones cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardado dependientes del linfocito T a antígenos frecuentes.

**Anergia clonal** Un estado de falta de respuesta al antígeno de un clon de linfocitos T inducida de forma experimental por el reconocimiento del antígeno sin las señales adicionales (señales coestimuladoras) requeridas para su activación funcional. La anergia clonal se considera un modelo de un mecanismo de tolerancia a los antígenos propios y puede aplicarse también a los linfocitos B.

**Angiogenia** Formación de vasos sanguíneos nuevos regulada por diversos factores proteínicos elaborados por células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y que acompañan a menudo a la inflamación crónica.

**Antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1RA)** Un inhibidor natural de la IL-1 producido por los fagocitos mononucleares que tiene una estructura homóloga a la IL-1 y se une a los mismos receptores, pero sin actividad biológica. El IL-1RA se utiliza como fármaco para tratar síndromes autoinflamatorios causados por una producción descontrolada de IL-1.

**Anticuerpo** Un tipo de molécula glucoproteínica, también llamada inmunoglobulina (Ig), producido por los linfocitos B, que se une a los antígenos, a menudo con un grado alto de especificidad y afinidad. La unidad estructural básica de un anticuerpo se compone de dos cadenas pesadas idénticas y de dos cadenas ligeras idénticas. Las regiones variables N terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman las zonas de unión al antígeno, mientras que las regiones constantes C terminales de las cadenas pesadas interactúan con otras moléculas del sistema inmunitario. Cada individuo tiene millones de anticuerpos diferentes, cada uno con una zona de unión al antígeno única. Los anticuerpos secretados realizan varias funciones efectoras, como la neutralización de los antígenos, la activación del complemento y la promoción de la destrucción de microbios dependiente de los leucocitos.

**Anticuerpo humanizado** Un anticuerpo monoclonal codificado por un gen híbrido recombinante y compuesto de los lugares de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal murino y la región constante de un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanizados tienen menos probabilidades que los anticuerpos monoclonales murinos de inducir una respuesta contra el anticuerpo en los seres humanos; se usan en la clínica en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, los tumores y el rechazo del trasplante.

**Anticuerpo monoclonal** Un anticuerpo que es específico frente a un antígeno y produce un hibridoma de linfocitos B (una línea celular derivada de la fusión de un solo linfocito B normal y una línea tumoral de linfocitos B inmortal). Los anticuerpos monoclonales se utilizan ampliamente en la investigación y en el diagnóstico y tratamiento clínicos.



**Anticuerpos naturales** Anticuerpos IgM, producidos en gran parte por linfocitos B-1, específicos frente a bacterias frecuentes en el ambiente y el tubo digestivo. Los sujetos normales contienen anticuerpos naturales sin ningún signo de infección y estos anticuerpos sirven de mecanismo de defensa preformado contra los microbios que atraviesan las barreras epiteliales. Algunos de estos anticuerpos presentan reactividad cruzada con antígenos del grupo sanguíneo ABO y son responsables de las reacciones transfusionales.

**Antígeno** Una molécula que se une a un anticuerpo o un TCR. Los antígenos que se unen a los anticuerpos abarcan todas las clases de moléculas. La mayoría de los TCR se unen solo a fragmentos peptídicos de proteínas que forman complejos con moléculas del MHC. El ligando peptídico y la proteína original de la que deriva se llaman antígenos del linfocito T.

**Antígeno carcinoembrionario (CEA, CD66)** Una proteína de la membrana muy glucosilada; la mayor expresión de CEA en muchos carcinomas del colon, el páncreas, el estómago y la mama eleva sus concentraciones séricas. La concentración sérica de CEA se usa para vigilar la persistencia o recurrencia del carcinoma metastásico después del tratamiento.

**Antígeno dependiente de T** Un antígeno que precisa los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores para estimular una respuesta de anticuerpos. Los antígenos dependientes de T son antígenos proteínicos que contienen algunos epítopos reconocidos por los linfocitos T y otros epítopos reconocidos por los linfocitos B. Los linfocitos T cooperadores producen citocinas y moléculas de la superficie

celular que estimulan el crecimiento del linfocito B y su diferenciación en células secretoras de anticuerpos. Las respuestas inmunitarias humorales frente a los antígenos dependientes de T se caracterizan por cambios de isotipo, maduración de la afinidad y memoria.

**Antígeno específico del tumor** Un antígeno cuya expresión se limita a un tumor particular y no se expresa en las células normales. Los antígenos específicos de tumores pueden servir de antígenos diana para las respuestas inmunitarias antitumorales.

**Antígeno independiente de T** Antígenos no proteínicos, como los polisacáridos y los lípidos, que pueden estimular respuestas de anticuerpos sin necesidad de linfocitos T cooperadores específicos frente al antígeno. Los antígenos independientes de T contienen habitualmente múltiples epítopos idénticos que pueden entrecruzar la Ig de la membrana en los linfocitos B y así activar las células. Las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos independientes de T muestran un cambio relativamente escaso de isotipo de cadena pesada o de maduración de la afinidad, dos procesos que requieren señales de los linfocitos T cooperadores.

**Antígeno oncofetal** Proteínas que se expresan en grandes cantidades en algunos tipos de células cancerígenas y en tejidos en desarrollo (fetales) normales, pero no adultos. Los anticuerpos específicos frente a estas proteínas se usan a menudo en la identificación histopatológica de tumores o para vigilar la progresión del crecimiento tumoral en los pacientes. El CEA (CD66) y la fetoproteína α son dos antígenos oncofetales que expresan con frecuencia ciertos carcinomas.

**Antígeno de trasplante específico de tumor (TSTA, del inglés *tumor-specific transplantation antigen*)** Un antígeno expresado en células tumorales de animales experimentales que puede detectarse mediante la inducción del rechazo inmunitario de trasplantes de tumores. Los TSTA se definieron, en un principio, en sarcomas murinos inducidos con sustancias químicas, y se demostró que estimulan el rechazo de tumores trasplantados mediado por CTL.

**Antígenos del grupo sanguíneo ABO** Antígenos glucídicos unidos sobre todo a proteínas de la superficie celular o lípidos presentes en muchos tipos celulares, como los eritrocitos sanguíneos. Estos antígenos difieren entre los diferentes sujetos, dependiendo de los alelos heredados que codifican las enzimas requeridas para la síntesis de los antígenos glucídicos. Los antígenos ABO actúan como aloantígenos responsables de las reacciones a las transfusiones sanguíneas y del rechazo hiperagudo de los aloinjertos.

**Antígenos leucocíticos humanos (HLA)** Moléculas del MHC expresadas en la superficie de las células humanas. Las moléculas humanas del MHC se identificaron por primera vez como aloantígenos en la superficie de las células blancas de la sangre (leucocitos) que se unen a anticuerpos séricos de sujetos expuestos antes a las células de otros sujetos (p. ej., madres o receptores de transfusiones) (v. también **molécula del complejo principal de histocompatibilidad [MHC]).**

**Antígenos Rh de grupo sanguíneo** Un sistema complejo de aloantígenos proteínicos expresado en las membranas de los eritrocitos que son la causa de las reacciones transfusionales y de la enfermedad hemolítica del recién nacido. El antígeno Rh más importante en la clínica se denomina D.

**Antisuero** El suero de un sujeto inmunizado antes con un antígeno que contiene el anticuerpo específico frente a ese antígeno.

**Apoptosis** Un proceso de muerte celular caracterizado por la activación de la caspasas intracelulares, la escisión del ADN, la condensación y fragmentación nuclear, y la formación de ampollas en la membrana plasmática que lleva a la fagocitosis de los fragmentos celulares sin inducir ninguna respuesta inflamatoria. Este tipo de muerte celular es importante en el desarrollo de los linfocitos, el retorno de la homeostasis después de la respuesta inmunitaria a una infección, el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos propios y la muerte de células infectadas por los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos citolíticos naturales.

**Arterioesclerosis del injerto** Oclusión de las arterias del injerto causada por la proliferación de células musculares lisas de la íntima. Este proceso es evidente a los 6 meses a un año del trasplante y es responsable del rechazo crónico de los injertos de órganos vascularizados. Es probable que el mecanismo sea una respuesta inmunitaria crónica a aloantígenos de la pared vascular. La arterioesclerosis del injerto también se llama arterioesclerosis acelerada.

**Artritis reumatoide** Una enfermedad autoinmune caracterizada, sobre todo, por una lesión inflamatoria de las articulaciones y, a veces, por una inflamación de los vasos sanguíneos, los pulmones y otros tejidos. Se encuentran linfocitos T $CD4^+$, linfocitos B activados y células plasmáticas en el recubrimiento articular inflamado (sinovial), y numerosas citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF, en el líquido sinovial (articular).

**Asa hipervariable (región hipervariable)** Segmentos cortos de unos 10 aminoácidos dentro de las regiones variables de los anticuerpos o del TCR que forman estructuras en forma de asa que contactan con el antígeno. Hay tres asas hipervariables, también llamadas CDR, en cada cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo y en cada cadena de TCR. La mayor parte de la variabilidad entre los diferentes anticuerpos o TCR se localiza dentro de estas asas.

**Asma bronquial** Una enfermedad inflamatoria causada habitualmente por reacciones de hipersensibilidad inmediata repetidas en el pulmón que llevan a una obstrucción respiratoria intermitente y reversible, una inflamación bronquial crónica por eosinófilos y una hipertrofia e hiperreactividad de la célula muscular lisa bronquial.

**Atopia** La tendencia de un sujeto a producir anticuerpos IgE en respuesta a varios antígenos ambientales y a presentar respuestas de hipersensibilidad inmediata (alérgicas) fuertes. De las personas que tienen alergia a los antígenos ambientales, como el polen o el polvo doméstico, se dice que son atópicos.

**Autoanticuerpo** Un anticuerpo producido en un sujeto que es específico frente a un antígeno propio. Los autoanticuerpos pueden dañar las células y los tejidos, y se producen en exceso en las enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico.

**Autofagia** El proceso normal por el que una célula degrada sus propios componentes mediante un catabolismo lisosómico. La autofagia tiene una función en la defensa inmunitaria innata contra las infecciones y los polimorfismos de los genes que regulan la autofagia están ligados al riesgo de sufrir algunas enfermedades autoinmunes.

**Autoinmunidad** El estado de reactividad del sistema inmunitario adaptativo a los antígenos propios que se produce cuando fallan los mecanismos de tolerancia frente a lo propio.

**Avidez** La fuerza global de interacción entre dos moléculas, como un anticuerpo y un antígeno. La avidez depende de

la afinidad y la valencia de las interacciones. Por tanto, la avidez de un anticuerpo IgM pentamérico, con 10 lugares de unión al antígeno, por un antígeno multivalente puede ser mucho mayor que la avidez de una molécula dimérica de IgG por el mismo antígeno. La avidez puede utilizarse para describir la fuerza de las interacciones intercelulares, que están mediadas por muchas interacciones entre las moléculas de la superficie celular.

**Bacteria intracelular** Una bacteria que sobrevive o se replica dentro de las células, habitualmente en los endosomas. La principal defensa contra las bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis,* es la inmunidad celular.

**Bacterias piógenas** Bacterias, como los estafilococos y los estreptococos grampositivos, que inducen respuestas inflamatorias ricas en leucocitos polimorfonucleares (lo que produce el pus). Las respuestas de anticuerpos frente a estas bacterias aumentan mucho la eficacia de los mecanismos efectores inmunitarios innatos para eliminar las infecciones.

**Basófilo** Un tipo de granulocito circulante derivado de la médula ósea con similitudes estructurales y funcionales con los mastocitos que tiene gránulos que contienen muchos de los mismos mediadores inflamatorios que los mastocitos y expresan un receptor de afinidad alta para el Fc de la IgE. Los basófilos que se reclutan en los tejidos donde está el antígeno pueden contribuir a las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

**Bazo** Un órgano linfático secundario en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. El bazo es el principal lugar de respuestas inmunitarias adaptativas a los antígenos de transmisión hemática. La pulpa roja del bazo está compuesta de sinusoides vasculares llenos de sangre recubiertos de fagocitos activos que ingieren antígenos opsonizados y eritrocitos dañados. La pulpa blanca del bazo contiene linfocitos y folículos linfáticos donde se activan los linfocitos B.

**Bcl-6** Un represor de la transcripción necesario para el desarrollo del linfocito B del centro germinal y del linfocito $T_{FH}$.

**BCR (receptor del linfocito B)** Receptor de la superficie celular para el antígeno situado en los linfocitos B, que es una molécula de inmunoglobulina unida a la membrana.

**BLIMP-1** Un represor de la transcripción que es necesario para generar células plasmáticas.

**C1** Una proteína sérica del sistema del complemento compuesta de varias cadenas polipeptídicas que inicia la vía clásica de activación del complemento al unirse a las porciones Fc del anticuerpo IgG o IgM unido al antígeno.

**C3** La proteína central y más abundante del sistema del complemento; participa en las cascadas de las vías clásica y alternativa. El C3 es escindido mediante proteólisis durante la activación del complemento para generar un fragmento C3b, que se une mediante enlaces covalentes a las superficies celulares o microbianas y a un fragmento C3a, que tiene varias actividades proinflamatorias.

**C3-convertasa** Un complejo enzimático multiproteínico generado por los primeros pasos de las vías clásica, de la lectina o alternativa de activación del complemento. La C3-convertasa escinde el C3, lo que da lugar a dos productos proteolíticos, llamados C3a y C3b.

**C5-convertasa** Un complejo enzimático multiproteínico generado por la unión del C3b a la C3-convertasa. La C5-convertasa escinde el C5 e inicia los últimos pasos de la activación del complemento, lo que conduce a la formación del complejo de ataque de la membrana y a la lisis de las células.

**Cadena ζ** Una proteína transmembranaria expresada en los linfocitos T como parte del complejo TCR que contiene ITAM en su cola citoplásmica y se une a la tirosina cinasa ZAP-70 durante la activación del linfocito T.

**Cadena invariante ($I_i$)** Una proteína no polimórfica que se une a moléculas recién sintetizadas de la clase II del MHC en el retículo endoplásmico. La cadena invariante impide la carga en la hendidura de unión al péptido de la clase II del MHC de péptidos presentes en el retículo endoplásmico, y se dejan tales péptidos para que se asocien a moléculas de la clase I. La cadena invariante también promueve el plegado y ensamblaje de las moléculas de la clase II y dirige las moléculas recién formadas de la clase II al compartimento endosómico MIIC especializado, donde se carga el péptido.

**Cadena invariante peptídica asociada a la clase II (CLIP, del inglés *class II-associated invariant chain peptide*)** Un péptido de la cadena invariante que se asienta en la hendidura de unión al péptido de la clase II del MHC y se elimina por la acción de la molécula HLA-DM antes de que la hendidura sea accesible a los péptidos producidos a partir de antígenos proteínicos extracelulares.



**Cadena J** Un pequeño polipéptido que está unido por enlaces disulfuro a las piezas de cola de los anticuerpos IgM e IgA multiméricos y contribuye al transporte transepitelial de estas inmunoglobulinas.

**Cadena ligera de inmunoglobulina** Uno de los dos tipos de cadenas polipeptídicas de una molécula de anticuerpo. La unidad estructural básica de un anticuerpo consiste en dos cadenas ligeras idénticas, cada una unida mediante un enlace disulfuro a una de dos cadenas pesadas idénticas. Cada cadena ligera está compuesta de un dominio variable (V) de Ig y un dominio constante (C) de Ig. Hay dos isotipos de cadenas ligeras, llamados κ y λ, ambos con la misma función. Alrededor del 60% de los anticuerpos humanos tienen cadenas ligeras κ y el 40% cadenas ligeras λ.

**Cadena pesada de inmunoglobulina** Uno de los dos tipos de cadenas polipeptídicas de una molécula de anticuerpo. La unidad estructural básica de un anticuerpo consiste en dos cadenas pesadas idénticas unidas por enlaces disulfuro y dos cadenas ligeras idénticas. Cada cadena pesada está compuesta de un dominio variable (V) de Ig y tres o cuatro dominios constantes (C) de Ig. Los diferentes isotipos de anticuerpos, incluidos IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, se distinguen por diferencias estructurales en las regiones constantes de sus cadenas pesadas. Las regiones constantes de las cadenas pesadas también median funciones efectoras, como la activación del complemento o la unión a los fagocitos.

**Cadena de unión (J, del inglés *joining*)** Un polipéptido que une las moléculas de IgA o IgM para que formen multímeros (p. ej., IgA dimérica y IgM pentamérica).

**Calcineurina** Serina/treonina fosfatasa citoplásmica que desfosforila el factor de transcripción NFAT y permite, por tanto, que entre en el núcleo. A la calcineurina la activan señales de calcio generadas a través de las señales producidas por el TCR en respuesta al reconocimiento del antígeno, y los fármacos inmunosupresores ciclosporina y FK506 actúan bloqueando la actividad de la calcineurina.

**Cambio de clase (isotipo) de cadena pesada** El proceso por el que un linfocito B cambia la clase o el isotipo de los anticuerpos que produce de IgM a IgG, IgE o IgA, sin cambiar la especificidad por el antígeno. El cambio de clase de cadena pesada está estimulado por citocinas y por el ligando para el CD40 expresado por linfocitos T cooperadores e implica la

recombinación de los segmentos VDJ del linfocito B con los segmentos génicos de cadena pesada situados en sentido 3'.

**Cascada de la cinasa de proteínas activada por el mitógeno (MAP, del inglés *mitogen-activated protein*)** Una cascada de transducción de señales iniciada por la forma activa de la proteína Ras y en la que se produce la activación secuencial de tres serina/treonina cinasas, de las cuales la última es la cinasa MAP. La cinasa MAP fosforila y activa, a su vez, otras enzimas y factores de transcripción. La vía de la cinasa MAP es una de las diversas vías de señales que se activan por la unión del antígeno al TCR y al BCR.

**Caspasas** Proteasas intracelulares con cisteínas en sus lugares de actividad que escinden sustratos en los lados C terminales de los ácidos aspárticos. La mayoría son componentes de cascadas enzimáticas que provocan la muerte apoptósica de las células, pero la caspasa 1, que forma parte del inflamasoma, dirige la inflamación al procesar formas precursoras inactivas de las citocinas IL-1 e IL-18 en sus formas activas.

**Catelicidinas** Polipéptidos producidos por los neutrófilos y varios epitelios barrera que sirven a varias funciones en la inmunidad innata, como la toxicidad directa sobre los microorganismos, la activación de los leucocitos y la neutralización del lipopolisacárido.

**Catepsinas** Tiol y aspartil-proteasas con amplia especificidad por el sustrato. Las catepsinas son abundantes de los endosomas de las APC y desempeñan una función clave en la generación de fragmentos peptídicos a partir de antígenos proteínicos exógenos que se unen a moléculas de la clase II del MHC.

**Célula plasmática** Un linfocito B secretor de anticuerpos en estado terminal de diferenciación con un aspecto histológico característico, como una forma oval, un núcleo excéntrico y un halo perinuclear.

**Célula presentadora de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cell*)** Una célula que muestra fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos, asociados a moléculas del MHC, sobre su superficie y activa los linfocitos T específicos frente al antígeno. Además de mostrar los complejos péptido-MHC, las APC expresan también moléculas coestimuladoras para activar a los linfocitos T de forma óptima.

**Célula presentadora de antígenos profesional (APC profesional)** Un término usado en ocasiones para referirse a las APC que activan linfocitos T; abarca las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y los linfocitos B, todos capaces de expresar moléculas de la clase II del MHC y coestimuladores. Las APC profesionales más importantes para el inicio de las respuestas primarias de linfocitos T son las células dendríticas.

**Célula secretora de anticuerpos** Un linfocito B que se ha diferenciado y produce la forma secretora de la Ig. Las células secretoras de anticuerpos son producidas por los linfocitos B vírgenes en respuesta al antígeno y residen en el bazo y los ganglios linfáticos, así como en la médula ósea. Se utiliza, a menudo, como sinónimo de células plasmáticas.

**Célula T cooperadora folicular ($T_{FH}$)** Véase **linfocito T folicular cooperador ($T_{FH}$).**

**Célula troncal** Una célula indiferenciada que se divide continuamente y da lugar a células troncales adicionales y a células de múltiples líneas diferentes. Por ejemplo, todas las células sanguíneas surgen de una célula troncal hematopoyética común.

**Célula troncal hematopoyética** Una célula indiferenciada de la médula ósea que se divide continuamente y da lugar a células troncales adicionales y a células de múltiples líneas diferentes. Una célula troncal hematopoyética en la médula ósea dará lugar a células de las líneas linfocítica, mielocítica y eritrocítica.

**Células dendríticas** Células derivadas de la médula ósea que se encuentran en los tejidos epiteliales y linfáticos y cuya morfología se caracteriza por proyecciones membranarias finas. Existen muchos subgrupos de células dendríticas con diversas funciones. Las células dendríticas clásicas funcionan células centinela innatas y se convierten en APC para los linfocitos T vírgenes tras la activación, y son importantes para el inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos proteínicos. Las células dendríticas clásicas inmaduras (en reposo) son importantes para la inducción de tolerancia frente a antígenos propios. Las células dendríticas plasmocitoides producen abundantes interferones del tipo 1 en respuesta a la exposición a los virus.

**Células dendríticas foliculares (FDC, del inglés *follicular dendritic cells*)** Células de los folículos linfáticos de los órganos linfáticos secundarios que expresan receptores para el complemento, receptores para el Fc y el ligando para el CD40 y que tienen procesos citoplásmicos largos que forman una red que forma parte integral de la estructura de los folículos. Las células dendríticas foliculares presentan antígenos en su superficie para su reconocimiento por el linfocito B y participan en la activación y selección de los linfocitos B que expresan Ig de afinidad alta en la membrana durante el proceso de maduración de la afinidad. No son células hematopoyéticas (no se originan en la médula ósea).

**Células efectoras** Las células que realizan funciones efectoras durante una respuesta inmunitaria, como la secreción de citocinas (p. ej., linfocitos T cooperadores), la muerte de los microbios (p. ej., macrófagos), la muerte de células del anfitrión infectadas por microbios (p. ej., CTL) o la secreción de anticuerpos (p. ej., linfocitos B diferenciados).

**Células epiteliales tímicas** Células epiteliales abundantes en el estroma cortical y medular del timo que desempeñan una función fundamental en el desarrollo del linfocito T. En el proceso de selección positiva, a los linfocitos T en maduración que reconocen débilmente péptidos propios unidos a moléculas del MHC en la superficie de las células epiteliales tímicas se les rescata de una muerte celular programada.

**Células inductoras de tejido linfático** Un tipo de células hematopoyéticas derivadas de las células linfocíticas innatas que estimulan el desarrollo de los ganglios linfáticos y de otros órganos linfáticos secundarios, en parte a través de la producción de las citocinas linfotoxina α (LTα) y linfotoxina β (LTβ).

**Células de Langerhans** Células dendríticas inmaduras que se encuentran en forma de red en la capa epidérmica de la piel cuya principal función es atrapar microbios y antígenos que entren a través de la piel y transportar los antígenos a los ganglios linfáticos de drenaje. Durante su migración a los ganglios linfáticos, las células de Langerhans se diferencian en las células dendríticas maduras, donde pueden presentar de forma eficiente el antígeno a los linfocitos T vírgenes.

**Células M** Células epiteliales de la mucosa gastrointestinal especializadas que cubren las placas de Peyer en el intestino y que intervienen en el transporte de los antígenos a las placas de Peyer.

**Células supresoras mielocíticas** Un grupo heterogéneo de precursores mielocíticos inmaduros que suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales y se encuentran en los

tejidos linfáticos, la sangre o los tumores de los animales portadores de tumores y de los pacientes con cáncer. Las células expresan Ly6C o Ly6G y CD11b en los ratones, y CD33, CD11b y CD15 en los seres humanos.

**Centroblastos** Los linfocitos B que proliferan rápidamente en la zona oscura de los centros germinales de los tejidos linfáticos secundarios, que dan lugar a miles de células de la progenie, expresan la desaminasa inducida por la activación (AID) y sufren la mutación somática de sus genes *V*. Los centroblastos se convierten en centrocitos de la zona clara de los centros germinales.

**Centrocitos** Los linfocitos B de la zona clara de los centros germinales de los órganos linfáticos secundarios, que son la progenie de los centroblastos en proliferación de la zona oscura. Los centrocitos que expresan Ig de afinidad alta son seleccionados de forma positiva para sobrevivir y sufrir el cambio de isotipo y una mayor diferenciación hacia las células plasmáticas de vida larga y los linfocitos B memoria.

**Centros germinales** Estructuras especializadas de los órganos linfáticos generadas durante las respuestas inmunitarias humorales dependientes de T, donde tienen lugar una proliferación extensa de linfocitos B, el cambio de isotipo, la mutación somática, la maduración de la afinidad, la generación de linfocitos B memoria y la inducción de células plasmáticas de vida larga. Los centros germinales aparecen como regiones de tinción menos intensa dentro de un folículo linfático en el bazo, el ganglio linfático y el tejido linfático mucoso.

**Cepa de ratones endogámicos** Una cepa de ratones creada por el cruce repetido de hermanos que se caracteriza por el carácter homocigótico en todos los *loci* génicos. Cada ratón de una cepa endogámica tiene la misma composición génica (singénico) que los demás ratones de la misma cepa.

**Cepas de ratones congénicas** Cepas de ratones endogámicos idénticos entre sí en todos los *loci* génicos, excepto en aquel que se ha seleccionado para diferir; tales cepas se crean mediante cruces repetitivos y la selección de un rasgo particular. Las cepas congénicas que difieren entre sí solo en un alelo del MHC particular han sido útiles para definir la función de las moléculas del MHC.

**Choque séptico** Una complicación grave de las infecciones bacterianas que se propagan al torrente sanguíneo (septicemia) y se caracteriza por colapso vascular, coagulación intravascular diseminada y trastornos metabólicos. Este síndrome se debe a los efectos de los componentes de la pared bacteriana, como el LPS o el peptidoglucano, que se unen a los TLR situados en varios tipos celulares e inducen la expresión de citocinas inflamatorias, como el TNF y la IL-12.

**Ciclosporina** Un inhibidor de la calcineurina muy utilizado como fármaco inmunosupresor para evitar el rechazo del aloinjerto que funciona bloqueando la activación del linfocito T. La ciclosporina (también llamada ciclosporina A) se une a una proteína citosólica llamada ciclofilina y los complejos ciclosporina-ciclofilina se unen a la calcineurina y la inhiben, lo que inhibe, a su vez, la activación y la translocación nuclear del factor de transcripción NFAT.

**Cinasas Jano (JAK, del inglés *Janus kinases*)** Una familia de tirosina cinasas que se asocia a las colas citoplásmicas de varios receptores para citocinas diferentes, como los receptores para la IL-2, la IL-3, la IL-4, el IFN-γ, la IL-12 y otros. En respuesta a la unión de la citocina y la dimerización del receptor, las JAK fosforilan los receptores para citocinas para permitir la unión de los STAT, y después las JAK fosforilan y así activan los STAT. Diferentes cinasas JAK se asocian a diferentes receptores para citocinas.

**(Citidina) desaminasa inducida por la activación (AID, del inglés *activation-induced deaminase*)** Una enzima expresada en los linfocitos B que cataliza la conversión de la citosina en uracilo en el ADN, que es un paso necesario para la hipermutación somática y la maduración de la afinidad de los anticuerpos y para el cambio de clase de Ig.

**Citocinas** Proteínas producidas y secretadas por muchos tipos celulares diferentes que median las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Las citocinas son los principales mediadores de la comunicación entre las células del sistema inmunitario (v. apéndice II.)

**Citometría de flujo** Un método de análisis del fenotipo de poblaciones celulares que exige un instrumento especializado (citómetro de flujo) que puede detectar la fluorescencia en células individuales en una suspensión y así determinar el número de células que expresa la molécula a la que se une una sonda fluorescente, así como la cantidad relativa de la molécula expresada. Las suspensiones de células se incuban con anticuerpos marcados con fluorescencia o con otras sondas, y se mide la cantidad de la sonda unida a cada célula de la población, haciendo pasar las células de una en una a través de un fluorímetro con un haz incidente de láser.

**Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)** Un proceso por el cual los linfocitos NK se dirigen hacia las células cubiertas de IgG, lo que provoca la lisis de las células cubiertas de anticuerpos. Un receptor específico para la región constante de la IgG, llamado FcγRIII (CD16), se expresa en la membrana celular del linfocito NK y media la unión a la IgG.

**Clasificador de células activado por la fluorescencia (FACS, del inglés *fluorescence-activated cell sorter*)** Una adaptación del citómetro de flujo que se utiliza para purificar células a partir de una población mixta en función de qué células captan la sonda fluorescente y en qué grado. Las células se tiñen primero con una sonda marcada con fluorescencia, como un anticuerpo específico frente a un antígeno de la superficie de una población celular. Las células pasan entonces de una en una a través de un fluorímetro con un haz de láser incidente y son desviadas a distintos tubos de recogida por campos electromagnéticos cuya fuerza y dirección varían en función de la intensidad medida de la señal de fluorescencia.

**Clon** Un grupo de células, todas derivadas de un solo precursor común, que mantienen muchas de las características genotípicas y fenotípicas compartidas por la célula de origen. En la inmunidad adaptativa, todos los miembros de un clon de linfocitos comparten los mismos genes *Ig* o *TCR* recombinados de una forma única, aunque los genes *V* reordenados de diferentes células dentro de un clon de linfocitos B pueden tener variaciones en su secuencia debido a la hipermutación somática que sucede después de la recombinación VDJ.

**Coestimulador** Una molécula expresada en la superficie de las APC en respuesta a estímulos de la inmunidad innata que proporciona un estímulo, además del antígeno (la «segunda señal»), necesario para la activación de los linfocitos T vírgenes. Los coestimuladores mejor definidos son las moléculas B7 (CD80 y CD86) situadas en las APC que se unen al receptor CD28 situado en los linfocitos T.

Otros coestimuladores se unen a receptores que se expresan en los linfocitos T activados, lo que potencia las respuestas efectoras.

**Coinhibidor** Una proteína de superficie expresada por células presentadoras de antígenos, linfocitos T o B reguladores o células tisulares que se unen a receptores inhibidores situados en los linfocitos T efectores e inducen señales que bloquean la activación del linfocito T por el antígeno. Un ejemplo es PD-L1, un coinhibidor expresado en varios tipos de células, que se une a PD-1 situado en los linfocitos T efectores. La vía PD-L1/PD-1 está siendo abordada para el tratamiento con el fin de potenciar las respuestas antitumorales y antivíricas del linfocito T.

**Colectinas** Una familia de proteínas, incluida la lectina ligadora de manosa, caracterizadas por un dominio de tipo colágeno y un dominio lectina (es decir, ligador de glúcidos). Las colectinas intervienen en el sistema inmunitario innato al actuar como receptores de reconocimiento del patrón microbiano y pueden activar el sistema del complemento uniéndose al C1q.

**Compartimento de la clase II del MHC (MIIC, del inglés *MHC class II compartment*)** Un subgrupo de endosomas (vesículas rodeadas de membrana implicadas en las vías de tráfico celular) que se encuentra en los macrófagos y los linfocitos B humanos, y que son importantes en la vía de presentación del antígeno de la clase II del MHC. El MIIC contiene todos los componentes requeridos para la formación de complejos péptido-molécula de la clase II del MHC, incluidas las enzimas que degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II, la cadena invariante y el HLA-DM.

**Complejo de ataque de la membrana (MAC, del inglés *membrane attack complex*)** Uno de los últimos componentes de la cascada del complemento, que incluye múltiples copias del C9, y que se forma en la membranas de las células diana. El MAC causa cambios iónicos y osmóticos mortales en las células.

**Complejo BCR (receptor del linfocito B)** Un complejo multiproteínico expresado en la superficie de los linfocitos B que reconoce al antígeno y transmite señales activadoras a la célula. El complejo BCR comprende la Ig de membrana, que es responsable de la unión al antígeno, y las proteínas Igα e Igβ, que inician las señales.

**Complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*)** Un gran *locus* génico (en el cromosoma humano 6 y en el cromosoma murino 17) que comprende genes muy polimórficos que codifican las moléculas ligadoras de péptidos reconocidas por los linfocitos T. El *locus* del MHC también comprende genes que codifican citocinas, moléculas implicadas en el procesamiento del antígeno y proteínas del complemento.

**Complemento** Un sistema de proteínas séricas y de la superficie celular que interactúan entre sí y con otras moléculas del sistema inmunitario para generar importantes efectores de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Las vías clásica, alternativa y de la lectina del sistema del complemento las activan los complejos antígeno-anticuerpo, las superficies microbianas y lectinas plasmáticas que se unen a los microbios, respectivamente, y consisten en una cascada de enzimas proteolíticas que genera mediadores inflamatorios y opsoninas. Las tres vías llevan a la formación de un complejo lítico celular terminal común que se inserta en las membranas celulares.

**Componente secretor** La porción escindida mediante proteólisis del dominio extracelular del receptor poli-Ig que permanece unido a una molécula de IgA en las secreciones mucosas.

**Correceptor** Un receptor de la superficie del linfocito que se une a un antígeno complejo al mismo tiempo que la Ig o el TCR de la membrana se unen al antígeno y produce las señales necesarias para la activación óptima del linfocito. El CD4 y el CD8 son correceptores del linfocito T que se unen a partes no polimórficas de una molécula del MHC, a la vez que la unión del TCR a aminoácidos polimórficos y al péptido unido. El CR2 es un correceptor situado en los linfocitos B que se une a antígenos opsonizados por el complemento al mismo tiempo que la Ig de membrana se une a otra parte del antígeno.

**CTLA-4** Una proteína de la superfamilia de Ig que se expresa en la superficie de los linfocitos T efectores activados y de los Treg, que se une al B7-1 y el B7-2 con alta afinidad y desempeña una función esencial en la inhibición de las respuestas del linfocito T. El CTLA-4 es esencial para la función de los Treg y la tolerancia del linfocito T a los antígenos propios.

**Dectinas** Receptores de reconocimiento del patrón expresados en las células dendríticas que reconocen glúcidos de la pared celular de los hongos e inducen señales que promueven la inflamación y potencian las respuestas inmunitarias adaptativas.

**Defensinas** Péptidos ricos en cisteínas producidos por las células epiteliales de barrera de la piel, el intestino, el pulmón y otros tejidos, y en los gránulos de los neutrófilos que actúan como antibióticos de espectro amplio para matar diversas bacterias y hongos. La síntesis de defensinas aumenta en respuesta a la estimulación de receptores del sistema inmunitario innato, como los receptores del tipo *toll*, y a citocinas inflamatorias, como la IL-1 y el TNF.

**Deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL)** Una de un grupo raro de enfermedades por inmunodeficiencia con complicaciones infecciosas que se deben a una expresión defectuosa de las moléculas de adhesión del leucocito necesarias para el reclutamiento en los tejidos de fagocitos y linfocitos. La DAL-1 se debe a mutaciones en el gen que codifica la proteína CD18, que forma parte de las integrinas $\beta_2$. La DAL-2 se debe a mutaciones de un gen que codifica un transportador de fucosa implicado en la síntesis de ligandos leucocíticos para las selectinas endoteliales.

**Deficiencia selectiva de inmunoglobulinas** Inmunodeficiencia caracterizada por la falta de una o muy pocas clases o subclases de Ig. La deficiencia de IgA es la deficiencia selectiva de Ig más frecuente, seguida de las deficiencias de IgG3 e IgG2. Los pacientes con estos trastornos pueden tener un mayor riesgo de infecciones bacterianas, pero muchos son normales.

**Desensibilización** Un método para tratar enfermedades por hipersensibilidad inmediata (alergias) que consiste en la administración repetida de dosis bajas de un antígeno frente al cual los sujetos son alérgicos. Este proceso impide, a menudo, reacciones alérgicas graves ante una exposición ambiental posterior al antígeno, pero no se conocen bien sus mecanismos.

**Desviación inmunitaria** La conversión de una respuesta de linfocitos T asociada a un grupo de citocinas, como las citocinas $T_H1$ que estimulan las funciones inflamatorias de los macrófagos, a una respuesta asociada a otras citocinas,

como las citocinas $T_H2$ que activan las respuestas inflamatorias de los macrófagos.

**Determinante** La porción específica de un antígeno macromolecular a la cual se une un anticuerpo. En el caso de un antígeno proteínico reconocido por un linfocito T, el determinante es la porción peptídica que se une a una molécula del MHC para su reconocimiento por el TCR. Sinónimo de **epítopo.**

**Diabetes mellitus del tipo 1** Una enfermedad caracterizada por una falta de insulina que lleva a diversas alteraciones metabólicas y vasculares. La deficiencia de insulina se debe a una destrucción autoinmune de las células β células productoras de insulina de los islotes de Langerhans en el páncreas, habitualmente durante la infancia. Se ha implicado a los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, los anticuerpos y las citocinas en la lesión de la célula de los islotes. También se llama diabetes mellitus dependiente de insulina.

**Diacilglicerol (DAG)** Una molécula transmisora de señales generada mediante una hidrólisis realizada por la fosfolipasa C (PLCγ1) del fosfolípido de la membrana plasmática 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP2) durante la activación de los linfocitos por el antígeno. La principal función del DAG es activar una enzima llamada proteína cinasa C que participa en la generación de factores de transcripción activos.

**Diversidad** La existencia de un gran número de linfocitos con diferentes especificidades antigénicas en cualquier sujeto. La diversidad es una propiedad fundamental del sistema inmunitario adaptativo y es el resultado de una variabilidad en la estructuras de las zonas de unión al antígeno de los receptores para los antígenos de los linfocitos (anticuerpos y TCR).

**Diversidad combinatoria** La diversidad de especificidades de la Ig y los TCRgenerada por el uso de muchas diferentes combinaciones de distintos segmentos variables, de diversidad y de unión durante la recombinación somática del ADN en los *loci* de Ig y del TCR en el desarrollo de los linfocitos B o T. La diversidad combinatoria es un mecanismo que actúa junto con la diversidad de unión para generar un gran número de genes del receptor para el antígeno diferentes a partir de un número limitado de segmentos génicos de ADN.

**Diversidad en la unión** La diversidad en los repertorios de anticuerpos y del TCR que se atribuye a la adición o eliminación aleatorias de secuencias de nucleótidos en las uniones entre los segmentos génicos V, D y J.

**Dominio homólogo al dominio 2 de la Src (SH2)** Una estructura tridimensional de unos 100 aminoácidos presente en muchas proteínas transductoras de señales que permite interacciones específicas no covalentes con otras proteínas mediante la unión a fosfotirosinas. Cada dominio SH2 tiene una especificidad de unión única determinada por los aminoácidos adyacentes a la fosfotirosina situada en la proteína diana. Varias proteínas implicadas en los primeros procesos de transmisión de señales en los linfocitos T y B interactúan entre sí a través de dominios SH2.

**Dominio homólogo al dominio 3 de la Src (SH3)** Una estructura tridimensional de unos 60 aminoácidos presente en muchas proteínas transductoras de señales que media la unión entre proteínas. Los dominios SH3 se unen a prolinas y actúan en cooperación con los dominios SH2 de la misma proteína. Por ejemplo, SOS, el factor de intercambio del nucleótido guanina para Ras, contiene dominios SH2 y SH3, y ambos participan en la unión de SOS a la proteína adaptadora Grb-2.

**Dominio de inmunoglobulina** Una estructura globular tridimensional que se encuentra en muchas proteínas del sistema inmunitario, como las Ig, el TCR y las moléculas del MHC. Los dominios de Ig tienen unos 110 aminoácidos de longitud, contienen un enlace disulfuro interno y tienen dos capas de láminas plegadas en β, cada una compuesta de tres a cinco hebras de cadenas polipeptídicas antiparalelas. Los dominios de Ig se clasifican en los del tipo V o los del tipo C en función de su grado de homología con los dominios V o C de Ig.

**Ectoparásitos** Parásitos que viven en la superficie de un animal, como las garrapatas y los ácaros. Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo pueden intervenir en la protección contra los ectoparásitos, a menudo destruyendo los estadios larvarios de estos microorganismos.

**Edición del receptor** Un proceso por el que se puede inducir a algunos linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea a cambiar las especificidades de sus Ig. La edición del receptor conlleva la reactivación de los genes *RAG*, recombinaciones VJ de cadena ligera adicionales y la producción de nuevas cadenas ligeras de Ig, lo que permite a la célula expresar un receptor Ig diferente que no es autorreactivo.

**Eliminación clonal** Un mecanismo de tolerancia linfocítica en el que un linfocito T inmaduro en el timo o un linfocito B inmaduro en la médula ósea sufren una muerte apoptósica como consecuencia del reconocimiento de un antígeno propio.

**Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE)** Un modelo animal de esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central. La EAE se induce en roedores inmunizándoles con componentes de la vaina de mielina (p. ej., proteína básica de la mielina) de los nervios mezclada con un adyuvante. La enfermedad está mediada en gran parte por linfocitos T $CD4^+$ secretores de citocinas que son específicos frente a proteínas de la vaina de mielina.

**Endosoma** Una vesícula de la membrana intracelular en la que se interiorizan proteínas extracelulares durante el procesamiento del antígeno. Los endosomas tienen un pH ácido y contienen enzimas proteolíticas que degradan las proteínas en péptidos que se unen a moléculas de la clase II del MHC. Un subgrupo de endosomas ricos en la clase II del MHC, llamados MIIC, desempeñan una función especial en el procesamiento y presentación del antígeno por la vía de la clase II.

**Endotoxina** Un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas, también llamado **lipopolisacárido** (LPS), que se libera de las bacterias muertas y estimula respuestas inflamatorias inmunitarias innatas mediante la unión a TLR4 en muchos tipos celulares, como los fagocitos, las células endoteliales, las células dendríticas y las células epiteliales de barrera. La endotoxina contiene componentes lipídicos y glucídicos (polisacáridos).

**Enfermedad autoinmune** Una enfermedad causada por una pérdida de la tolerancia frente a lo propio, que hace que el sistema inmunitario adaptativo responda a los antígenos propios y medie la lesión celular y tisular. Las enfermedades autoinmunes pueden deberse a ataques inmunitarios contra un órgano o tejido (p. ej., esclerosis múltiple, tiroiditis o diabetes del tipo 1) o contra antígenos múltiples y distribuidos por todo el organismo (p. ej., lupus eritematoso sistémico).

**Enfermedad granulomatosa crónica** Una enfermedad por inmunodeficiencia hereditaria rara causada por mutaciones en los genes que codifican componentes del complejo de la enzima oxidasa del fagocito que es necesario para que los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos maten a los microbios. La enfermedad se caracteriza por infecciones bacterianas intracelulares y micóticas recurrentes, acompañadas a menudo de respuestas inmunitarias celulares crónicas y de la formación de granulomas.

**Enfermedad inflamatoria inmunitaria** Un grupo amplio de trastornos en los que los principales componentes son las respuestas inmunitarias, frente a antígenos propios o extraños, y la inflamación crónica.

**Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)** Un grupo de trastornos, incluidas la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, caracterizados por una inflamación crónica en el tubo digestivo. Se desconoce la causa de la EII, pero ciertas pruebas indican que se debe a una regulación inadecuada de las respuestas de linfocitos T, probablemente contra bacterias intestinales comensales. La EII aparece en ratones con los genes de la IL-2, la IL-10 o la cadena α del TCR inactivados.

**Enfermedad de injerto contra anfitrión** Una enfermedad que se produce en los receptores de trasplantes de médula ósea que se debe a la reacción de los linfocitos T maduros de la médula injerto con los aloantígenos de las células del anfitrión. La enfermedad suele afectar a la piel, el hígado y el intestino.

**Enfermedad por inmunocomplejos** Enfermedad inflamatoria causada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpos en las paredes vasculares, lo que provoca la activación local del complemento y el reclutamiento de fagocitos. Los inmunocomplejos pueden formarse por una producción excesiva de anticuerpos contra antígenos microbianos o como resultado de la producción de autoanticuerpos en el marco de una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico. El depósito de inmunocomplejos en las membranas basales especializadas de los glomérulos renales puede provocar una glomerulonefritis y deteriorar la función renal. El depósito sistémico de inmunocomplejos en las paredes arteriales puede causar una vasculitis, con trombosis y lesión isquémica de varios órganos.

**Enfermedad del suero** Una enfermedad causada por la inyección de grandes dosis de un antígeno proteínico en la sangre y caracterizada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (inmunitarios) en las paredes vasculares, especialmente en los riñones y las articulaciones. El depósito de inmunocomplejos lleva a la fijación del complemento y al reclutamiento de leucocitos, y posteriormente a la glomerulonefritis y la artritis. La enfermedad del suero se describió originalmente como un trastorno que se producía en pacientes que recibían inyecciones de suero que contenían anticuerpos antitoxínicos para evitar la difteria.

**Enfermedades por trastornos por hipersensibilidad** Trastornos causados por respuestas inmunitarias. Las enfermedades por hipersensibilidad abarcan las enfermedades autoinmunes, en las que las respuestas inmunitarias se dirigen contra antígenos propios, y enfermedades que se deben a respuestas excesivas e incontroladas contra antígenos extraños, como los microbios y los alérgenos. El daño tisular que se produce en las enfermedades por hipersensibilidad se debe a los mismos mecanismos efectores usados por el sistema inmunitario para proteger contra los microbios.

**Enzimoinmunoensayo de adsorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked inmunosorbent assay*)** Un método de cuantificación de un antígeno inmovilizado en una superficie sólida mediante el uso de un anticuerpo específico que tiene una enzima acoplada mediante enlaces covalentes. La cantidad de anticuerpo que se une al antígeno es proporcional a la cantidad de antígeno presente y se determina mediante una medida espectrofotométrica de la conversión por parte de la enzima acoplada de un sustrato transparente en un producto coloreado (v. apéndice IV).

**Eosinófilo** Un granulocito derivado de la médula ósea que abunda en los infiltrados inflamatorios de la fase tardía de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y que contribuye a muchos de los procesos patológicos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos son importantes en la defensa contra los parásitos extracelulares, incluidos los helmintos.

**Epítopo** La porción específica de un antígeno macromolecular al cual se une un anticuerpo. En el caso de un antígeno proteínico reconocido por un linfocito T, un epítopo es la porción peptídica que se une a una molécula del MHC para ser reconocida por el TCR. Sinónimo de **determinante.**

**Epítopo inmunodominante** El epítopo de un antígeno proteínico que desencadena la mayor parte de la respuesta en un sujeto inmunizado con la proteína natural. Los epítopos inmunodominantes corresponden a los péptidos de la proteína que se generan mediante proteólisis dentro de la APC y se unen con más avidez a las moléculas del MHC y tienen más probabilidades de estimular a los linfocitos T.

**Especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*)** Metabolitos muy reactivos del oxígeno, incluidos el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, que producen los fagocitos activados. Las especies reactivas del oxígeno las usan los fagocitos para formar oxihaluros que dañan a las bacterias ingeridas. También pueden liberarse de las células y promover las respuestas inflamatorias o causar lesiones tisulares.

**Especificidad** Una característica cardinal del sistema inmunitario adaptativo, es decir, que las respuestas inmunitarias se dirigen y reaccionan con antígenos únicos o pequeñas partes de antígenos macromoleculares. Esta especificidad fina se atribuye a los receptores para el antígeno del linfocito que pueden unirse a una molécula, pero no a otra, aunque esté muy relacionada.

**Estallido respiratorio** El proceso por el cual se producen intermediaros reactivos del oxígeno, como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno en los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares. El estallido respiratorio está mediado por la enzima oxidasa del fagocito y lo desencadenan habitualmente mediadores inflamatorios, como el $LTB_4$, el PAF y el TNF, o productos bacterianos, como los péptidos *N*-formilmetionilo.

**Estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario (ITAM, del inglés *immunoreceptor tyrisine-based activation motif*)** Una estructura proteínica conservada compuesta de dos copias de la secuencia tirosina-x-x-leucina (donde x es un aminoácido inespecífico) que se encuentra en las colas citoplásmicas de varias proteínas de membrana del sistema inmunitario y participa en la transducción de señales. Las ITAM están presentes en las proteínas ζ y CD3 del complejo TCR, en las proteínas Igα e Igβ del complejo BCR y en varios receptores para el Fc de las Ig. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos, las tirosinas de las

ITAM se fosforilan y forman lugares de acoplamiento para otras moléculas implicadas en la propagación de vías de transducción de señales activadoras de células.

**Estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario (ITIM, del inglés *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*)** Una estructura de seis aminoácidos (isoleucina-x-tirosina-x-x-leucina) que se encuentra en las colas citoplásmicas de varios receptores inhibidores del sistema inmunitario, como el Fc$\gamma$RIIB de los linfocitos B y los receptores del tipo Ig del linfocito citolítico natural (KIR) de los linfocitos NK. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos, las tirosinas de las ITIM se fosforilan y forman un lugar de acoplamiento para tirosina fosfatasas de proteínas, que, a su vez, inhiben otras vías de transducción de la señal.

**Estudio inmunohistoquímico** Una técnica para detectar la presencia de un antígeno en secciones histológicas de tejidos mediante el uso de anticuerpos acoplados a enzimas que son específicos frente al antígeno. La enzima convierte un sustrato incoloro en una sustancia insoluble coloreada que precipita en la zona donde se localizan el anticuerpo y el antígeno. La posición del precipitado coloreado y, por tanto, del antígeno en la sección de tejido se observa mediante microscopia óptica tradicional. El estudio inmunohistoquímico es una técnica habitual en el diagnóstico anatomopatológico y en varios campos de investigación.

**Exclusión alélica** La expresión exclusiva de solo uno de los dos alelos heredados que codifican las cadenas ligeras y pesadas de Ig y las cadenas $\beta$ del TCR. La exclusión alélica se produce cuando el producto proteínico de un *locus* del receptor para el antígeno que ha sufrido una recombinación productiva en un cromosoma bloquea el reordenamiento del *locus* correspondiente en el otro cromosoma. Esta propiedad asegura que cada linfocito exprese un solo receptor para el antígeno, y todos los receptores para el antígeno expresados por un clon de linfocitos tendrán idéntica especificidad. Como el *locus* de la cadena $\alpha$ del TCR no muestra la exclusión alélica, algunos linfocitos T expresan dos tipos diferentes de TCR.

**Expansión clonal** El aumento en ~10,000 a 100,000 veces del número de linfocitos específicos frente a un antígeno que se debe al estímulo antigénico y a la proliferación de los linfocitos T vírgenes. La expansión clonal se produce en los tejidos linfáticos y es necesaria para generar suficientes linfocitos efectores específicos frente al antígeno a partir de precursores vírgenes escasos con el fin de erradicar las infecciones.

**Fab (fragmento de unión al antígeno, del inglés *antigen-binding fragment*)** Un fragmento proteolítico de una molécula de anticuerpo IgG que comprende una cadena ligera completa emparejada con un fragmento de cadena pesada que contiene el dominio variable y solo el primer dominio constante. El fragmento Fab conserva la capacidad de unirse de forma monovalente con un antígeno, pero no puede interactuar con los receptores para el Fc de la IgG situados en las células ni con el complemento. Por tanto, los preparados de Fab se usan en la investigación y en el tratamiento cuando se desea la unión al antígeno sin la activación de las funciones efectoras. (El fragmento Fab conserva la región bisagra de la cadena pesada.)

**Factor activador de las plaquetas (PAF, del inglés *platelet-activating factor*)** Un mediador lipídico derivado de los fosfolípidos de la membrana en varios tipos celulares, como los mastocitos y las células endoteliales. El PAF puede causar broncoconstricción y dilatación vascular y aumento de la permeabilidad, y puede ser un mediador importante en el asma.

**Factor autocrino** Una molécula que actúa sobre la misma célula que produce el factor. Por ejemplo, la IL-2 es un factor de crecimiento autocrino del linfocito T que estimula la actividad mitótica del linfocito T que la produce.

**Factor estimulador de colonias (CSF, del inglés *colony-stimulating factor*)** Citocinas que promueven la expansión y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Los CSF son esenciales para la maduración de los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos y los linfocitos. Ejemplos de CSF son el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y la IL-3.

**Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés *granulocyte colony-stimulating factor*)** Una citocina producida por los linfocitos T, los macrófagos y las células endoteliales activados en los lugares de infección que actúa sobre la médula ósea para aumentar la producción y movilización de los neutrófilos con el fin de reemplazar los consumidos en las reacciones inflamatorias.

**Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, del inglés *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*)** Una citocina producida por los linfocitos T, los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos estromales activados que actúa sobre la médula ósea para aumentar la producción de neutrófilos y monocitos. El GM-CSF es también un factor activador del macrófago y promueve la maduración de las células dendríticas.



**Factor nuclear $\kappa$B (NF-$\kappa$B)** Una familia de factores de transcripción compuestos de homodímeros o heterodímeros de proteínas homólogos a la proteína c-Rel. Las proteínas NF-$\kappa$B son necesarias para la transcripción inducible de muchos genes importantes en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

**Factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT, del inglés *nuclear factor of activated T cells*)** Un factor de transcripción necesario para la expresión de los genes de la IL-2, la IL-4, el TNF y de otras citocinas. Los cuatro NFAT están codificados por genes separados; el NFATp y el NFATc se encuentran en los linfocitos T. El NFAT citoplásmico se activa por la desfosforilación dependiente de calcio/calmodulina y mediada por la calcineurina, que permite al NFAT pasar al núcleo y unirse a secuencias de unión de consenso en las regiones reguladoras de los genes de la IL-2, la IL-4 y de otras citocinas, habitualmente asociado a otros factores de transcripción, como AP-1.

**Factor paracrino** Una molécula que actúa sobre las células próximas a la célula que produce el factor. La mayoría de las citocinas actúan de una forma paracrina.

**Factores asociados al receptor del TNF (TRAF, del inglés *TNF receptor-associated factors*)** Una familia de moléculas adaptadoras que interactúan con los dominios citoplásmicos de varios receptores de la familia del receptor para el TNF, como el TNF-RII, el receptor para la linfotoxina (LT) $\beta$ y el CD40. Cada uno de estos receptores contiene una estructura citoplásmica que se une a diferentes TRAF, que, a su vez, se unen a otras moléculas transmisoras de señales que conducen a la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF-$\kappa$B.

**Factores reguladores del interferón (IRF, del inglés *interferon regulatory factors*)** Una familia de factores de

transcripción activadores inducibles importantes para la expresión de genes inflamatorios y antivíricos. Por ejemplo, al IRF3 lo activan señales del TLR y regula la expresión de los interferones del tipo I, que son citocinas que protegen a las células de la infección vírica.

**Fagocitos mononucleares** Células con una línea medular ósea común cuya principal función es la fagocitosis. Estas células actúan como células accesorias en las fases de reconocimiento y activación de las respuestas inmunitarias adaptativas y como células efectoras en las inmunidades innata y adaptativa. Los fagocitos mononucleares circulan en la sangre en una forma incompletamente diferenciada llamada monocitos y, una vez que se asientan en los tejidos, maduran hasta convertirse en macrófagos.

**Fagocitosis** El proceso por el cual ciertas células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los neutrófilos, engullen partículas grandes ($> 0.5\ \mu m$ de diámetro), como microbios intactos. La célula rodea a la partícula con extensiones de su membrana plasmática mediante un proceso dependiente de energía y del citoesqueleto; este proceso provoca la formación de una vesícula intracelular llamada fagosoma, que contiene la partícula ingerida.

**Fagosoma** Una vesícula intracelular rodeada de membrana que contiene microbios o partículas procedentes del ambiente extracelular. Los fagosomas se forman durante el proceso de fagocitosis. Se fusionan con otras estructuras vesiculares como los lisosomas, lo que lleva a la degradación enzimática del material ingerido.

**Familia de receptores acoplados a la proteína G** Una familia diversa de receptores para hormonas, mediadores inflamatorios lipídicos y quimiocinas que usan proteínas G triméricas asociadas para las señales intracelulares.

**Fas (CD95)** Un receptor mortal de la familia del receptor para el TNF que se expresa en la superficie de los linfocitos T y en otros muchos tipos celulares e inicia una cascada de señales que conducen a la muerte apoptósica de la célula. La vía de la muerte se inicia cuando el Fas se une al ligando del Fas expresado en los linfocitos T activados. La muerte mediada por el Fas de los linfocitos es importante para mantener la tolerancia frente a lo propio. Las mutaciones en el gen *FAS* producen enfermedades autoinmunes sistémicas (v. también **receptores mortales**).

**Fase efectora** La fase de una respuesta inmunitaria en la que se destruye o inactiva un antígeno extraño. Por ejemplo, en una respuesta inmunitaria humoral, la fase efectora puede caracterizarse por una activación del complemento dependiente del complemento y la fagocitosis de bacterias opsonizadas por anticuerpos y el complemento.

**Fc (fragmento cristalino)** Un fragmento proteolítico de IgG que solo contiene las regiones carboxilo terminales de las dos cadenas pesadas unidas por enlaces disulfuro. El Fc también se usa para describir la región correspondiente de una molécula de Ig intacta que media funciones efectoras mediante la unión a receptores de la superficie celular o a la proteína del complemento C1q. (Los fragmentos Fc se denominan así porque tienden a cristalizar en solución.)

**FcεRI** Un receptor de afinidad alta para la porción carboxilo terminal de la región constante de las moléculas de IgE que se expresa en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos. Las moléculas del FcεRI situadas en los mastocitos suelen estar ocupadas por IgE, y el entrecruzamiento inducido por el antígeno de estos complejos IgE-FcεRI activa el mastocito e inicia las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

**Ficolinas** Proteínas hexaméricas plasmáticas del sistema inmunitario innato que contienen dominios similares al colágeno y dominios similares al fibrinógeno que reconocen glúcidos, y que se unen a componentes de la pared celular de las bacterias grampositivas, las opsonizan y activan el complemento.

**Fitohemaglutinina (PHA, del inglés *phytohemagglutinin*)** Una proteína ligadora de glúcidos o lectina producida por las plantas que presenta reactividad cruzada con moléculas de superficie del linfocito T humano, como el receptor del linfocito T, lo que induce una activación policlonal y la aglutinación de los linfocitos T. La PHA se usa con frecuencia en inmunología experimental para estudiar la activación del linfocito T. En la medicina clínica, la PHA se utiliza para evaluar si los linfocitos T de un paciente son funcionales o inducen la mitosis del linfocito T con el fin de generar datos sobre el cariotipo.

**FK506** Un fármaco inmunosupresor (también conocido como tacrolimús) usado para evitar el rechazo del aloinjerto que funciona bloqueando la transcripción de genes de citocinas en el linfocito T, similar a la ciclosporina. FK506 se une a una proteína citosólica llamada proteína ligadora de FK506, y el complejo resultante se une a la calcineurina, lo que inhibe la activación y la translocación nuclear del factor de transcripción NFAT.

**Folículo linfático** Una región rica en linfocitos B de un ganglio linfático o del bazo que es el lugar de proliferación y diferenciación de los linfocitos B inducidas por el antígeno. En las respuestas a los antígenos proteínicos del linfocito B dependientes del linfocito T, se forma un centro germinal dentro de los folículos.



***N*-formilmetionina** Un aminoácido que inicia todas las proteínas bacterianas y no las proteínas de los mamíferos (excepto las sintetizadas dentro de las mitocondrias) y sirve de señal de infección para el sistema inmunitario innato. Los receptores específicos frente a los péptidos que contienen *N*-formilmetionina se expresan en los neutrófilos y median la activación de los neutrófilos.

**Fosfatasa (proteína fosfatasa)** Una enzima que elimina grupos fosfato de las cadenas laterales de ciertos aminoácidos de las proteínas. Las proteínas fosfatasas de los linfocitos, como el CD45 o la calcineurina, regulan la actividad de varias moléculas de transducción de señales y de factores de transcripción. Algunas proteínas fosfatasas pueden ser específicas frente a fosfotirosinas y otras frente a fosfoserinas y fosfotreoninas.

**Fosfolipasa Cγ (PLCγ)** Una enzima que cataliza la hidrólisis del fosfolípido de la membrana plasmática PIP2 para generar dos moléculas transmisoras de señales, IP3 y DAG. La PLCγ se activa en los linfocitos gracias a la unión del antígeno al receptor para el antígeno.

**FoxP3** Un factor de transcripción de la familia de cabeza de horquilla expresado por los linfocitos T $CD4^+$ reguladores y necesario para su desarrollo. Las mutaciones de FoxP3 en los ratones y los seres humanos dan lugar a la falta de linfocitos T reguladores $CD25^+$ y a una enfermedad autoinmune multisistémica.

**Fragmento $F(ab')_2$** Un fragmento proteolítico de una molécula de IgG que abarca dos cadena ligeras completas, pero solo el dominio variable, el primer dominio constante y la región bisagra de dos cadenas pesadas. Los fragmentos $F(ab')_2$ conservan toda la región bivalente de unión al antígeno de una molécula intacta de IgG, pero no pueden unirse al

complemento ni a los receptores para el Fc de la IgG. Se usan en la investigación y en el tratamiento cuando se desea la unión al antígeno sin las funciones efectoras del anticuerpo.

**Ganglio linfático** Pequeños órganos nodulares y encapsulados de tejido rico en linfocitos situados a lo largo de los vasos linfáticos de todo el cuerpo donde se inician las respuestas inmunitarias adaptativas a los antígenos transportados por la linfa. Los ganglios linfáticos tienen estructura anatómica especializada que regula las interacciones de los linfocitos B, los linfocitos T, las células dendríticas y los antígenos para maximizar la inducción de respuestas inmunitarias protectoras.

**GATA-3** Un factor de transcripción que promueve la diferenciación de los linfocitos $T_H2$ a partir de los linfocitos T vírgenes.

**Genes activadores de la recombinación 1 y 2 (*RAG1* y *RAG2*, del inglés *recombination-activating genes*)** Los genes que codifican las proteínas RAG-1 y RAG-2, que componen la V(D)J-recombinasa y se expresan en los linfocitos B y T en desarrollo. Las proteínas RAG se unen a las secuencias de señal de la recombinación y son fundamentales para la recombinación del ADN, que da lugar a los genes funcionales de Ig y TCR. Por tanto, las proteínas RAG son necesarias para la expresión de receptores para el antígeno y para la maduración de los linfocitos B y T.

**Genes de la respuesta inmunitaria (Ir)** Definidos originalmente como los genes de las cepas de roedores endogámicos que se heredan de forma mendeliana dominante y que controlan la capacidad de los animales de producir anticuerpos contra polipéptidos sintéticos simples. Ahora sabemos que los genes Ir son genes polimórficos que codifican moléculas la clase II del MHC, que muestran péptidos a los linfocitos T y son, por tanto, necesarios para la activación del linfocito T y de las respuestas del linfocito B dependientes del linfocito T cooperador (de anticuerpos) frente a antígenos proteínicos.

**Glomerulonefritis** Inflamación de los glomérulos renales, iniciada a menudo por mecanismos inmunopatológicos como el depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en la membrana basal glomerular o la unión de anticuerpos a antígenos expresados en el glomérulo. Los anticuerpos pueden activar el complemento y los fagocitos, y la respuesta inflamatoria resultante puede provocar una insuficiencia renal.

**Glucoproteína de envoltura (Env)** Una glucoproteína de la membrana codificada por un retrovirus que se expresa en la membrana plasmática de las células infectadas y en la cubierta de partículas víricas derivada de la célula anfitriona. Las proteínas Env son necesarias a menudo para la infecciosidad de los virus. Las proteínas Env del VIH son gp41 y gp120, que se unen al CD4 y a los receptores para quimiocinas, respectivamente, en los linfocitos T humanos, y median la fusión de las membranas del virus y del linfocito T.

**Golpe mortal** Un término usado para describir los acontecimientos que dan lugar a una lesión irreversible de una célula diana cuando un CTL se une a ella. El golpe mortal comprende la exocitosis de los gránulos del CTL y la liberación dependiente de la perforina de enzimas inductoras de la apoptosis (granzimas) en el citoplasma de la célula diana.

**Granuloma** Un nódulo de tejido inflamatorio compuesto de grupos de macrófagos activados y de linfocitos T, a menudo asociados a fibrosis. La inflamación granulomatosa es una forma de hipersensibilidad crónica de tipo retardado, a menudo en respuesta a microbios persistentes, como *Mycobacterium tuberculosis* y algunos hongos, o en respuesta a antígenos en forma de partículas que no son fáciles de fagocitar.

**Granzima** Una enzima serina proteasa que se encuentra en los gránulos de los CTL y los linfocitos NK que se libera por exocitosis, entra en las células diana y escinde mediante proteólisis y activa las caspasas, que, a su vez, escinden varios sustratos e inducen la apoptosis de la célula diana.

**Haplotipo** El grupo de alelos del MHC heredado de un progenitor y, por tanto, en un cromosoma.

**Hapteno** Una pequeña sustancia química que puede unirse a un anticuerpo, pero debe unirse a una macromolécula (transportador) para estimular una respuesta inmunitaria adaptativa específica frente a esa sustancia química. Por ejemplo, la inmunización solo con dinitrofenol (DNP) no estimulará la respuesta con anticuerpos anti-DNP, pero la inmunización con una proteína con un hapteno DNP unido de forma covalente sí.

**Helminto** Un gusano parásito. Las infecciones por los helmintos desencadenan, a menudo, respuestas inmunitarias dependientes de $T_H2$ caracterizadas por infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos y por la producción de IgE.

**Hematopoyesis** El desarrollo de células sanguíneas maduras, incluidos eritrocitos, leucocitos y plaquetas, a partir de células troncales pluripotentes presentes en la médula ósea y el hígado fetal. La hematopoyesis está regulada por diferentes factores de crecimiento citocínicos producidos por las células estromales, linfocitos T y otros tipos celulares de la médula ósea.

**Hendidura de unión al péptido** La porción de una molécula del MHC que se une a péptidos para mostrarlos a los linfocitos T. La hendidura está compuesta de dos hélices α apoyadas en un suelo compuesto por una lámina de ocho hélices β. Los aminoácidos polimórficos, que son los aminoácidos que varían entre los diferentes alelos del MHC, se localizan en la hendidura y a su alrededor.

**Hibridoma** Una línea celular obtenida mediante fusión o hibridación de células somáticas, entre un linfocito normal y una línea tumoral de linfocitos inmortalizada. Los hibridomas de linfocitos B creados por la fusión de linfocitos B normales con una especificidad antigénica definida con una línea celular de mieloma se usan para producir anticuerpos monoclonales. Los hibridomas de linfocitos T creados por fusión de un linfocito T normal de una especificidad definida con una línea tumoral de linfocitos T se usan con frecuencia en investigación.

**Hipermutación somática** Mutaciones puntuales de frecuencia alta en las cadenas pesadas y ligeras de las Ig que tienen lugar en el centro germinal de los linfocitos B en respuesta a las señales de los linfocitos $T_{FH}$. Las mutaciones que aumentan la afinidad de los anticuerpos por el antígeno ofrecen una ventaja para la supervivencia selectiva a los linfocitos B que los producen y maduran la afinidad de una respuesta inmunitaria humoral.

**Hipersensibilidad por contacto** Un estado de reactividad inmunitaria a ciertas sustancias químicas que lleva a reacciones de hipersensibilidad retardadas mediadas por linfocitos T tras el contacto con la piel. Las sustancias que desencadenan la hipersensibilidad de contacto, incluidos los iones de níquel y los urusioles de la hiedra venenosa,

se unen a proteínas propias de las superficies de las APC y las modifican; estas proteínas después son reconocidas por los linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$.

**Hipersensibilidad inmediata** El tipo de reacción inmunitaria responsable de las enfermedades alérgicas, que depende de la activación mediada por el antígeno de los mastocitos tisulares cubiertos por Ig. Los mastocitos liberan mediadores que aumentan la permeabilidad vascular, producen vasodilatación, contraen el músculo liso bronquial y visceral, y provocan una inflamación local.

**Hipersensibilidad de tipo retardado (HTR, del inglés *delayed-type hypersensitivity*)** Una reacción inmunitaria en la que la activación del macrófago dependiente del linfocito T y la inflamación causan una lesión tisular. La reacción de HTR a la inyección subcutánea del antígeno se utiliza, a menudo, como una medida de la inmunidad celular (p. ej., la prueba cutánea con la proteína purificada derivada para estudiar la inmunidad frente a *Mycobacterium tuberculosis*).

**Hipótesis de los dos golpes** Una hipótesis ahora demostrada que establece que la activación de los linfocitos requiere dos señales distintas, la primera el antígeno y la segunda los productos microbianos o componentes de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios. La necesidad del antígeno (también llamada señal 1) asegura que la respuesta inmunitaria que surge sea específica. La necesidad de estímulos adicionales desencadenados por los microbios o las reacciones inmunitarias innatas (señal 2) asegura que las respuestas inmunitarias se induzcan cuando sean necesarias, es decir, contra los microbios y otras sustancias nocivas y no contra sustancias inocuas, como los antígenos propios. La señal 2 se refiere a una coestimulación y está mediada, a menudo, por moléculas membranarias situadas en APC profesionales, como las proteínas B7.

**Hipótesis de la selección clonal** Un principio fundamental del sistema inmunitario (ya no es una hipótesis) que establece que cada individuo posee numerosos linfocitos con un origen clonal, en el que cada clon surge de un solo precursor, expresa un receptor para el antígeno y es capaz de reconocer a un determinante antigénico distinto y de responder frente a él. Cuando entra un antígeno, selecciona un clon específico preexistente y lo activa.

**Histamina** Una amina biógena almacenada en los gránulos de los mastocitos que es uno de los mediadores importantes de la hipersensibilidad inmediata. La histamina se une a receptores específicos situados en varios tejidos y aumenta la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso bronquial e intestinal.

**HLA** Véase **antígenos leucocíticos humanos.**

**HLA-DM** Una molécula de intercambio de péptidos que desempeña una función fundamental en la vía de presentación del antígeno de la clase II del MHC. El HLA-DM se encuentra en el compartimento endosómico especializado del MIIC y facilita la eliminación del péptido CLIP derivado de la cadena invariante y la unión de otros péptidos a moléculas de la clase II del MHC. El HLA-DM está codificado por un gen situado en el MHC y tiene una estructura similar a las moléculas de la clase II del MHC, aunque no es polimórfico.

**Homeostasis** En el sistema inmunitario adaptativo, el mantenimiento de un número constante y un repertorio diverso de linfocitos, a pesar de la aparición de nuevos linfocitos y de la expansión tremenda de clones individuales que puede producirse durante las respuestas a antígenos inmunógenos. La homeostasis se alcanza a través de diversas vías reguladas de muerte e inactivación del linfocito.

**Idiotipo** La propiedad de un grupo de anticuerpos o TCR definida por el hecho de compartir un idiotopo particular; es decir, los anticuerpos que comparten un idiotopo particular pertenecen al mismo idiotipo. *Idiotipo* se usa también para describir el grupo de idiotopos expresados por una molécula de Ig y se utiliza a menudo como sinónimo de *idiotopo*.

**Igα e Igβ** Proteínas necesarias para la expresión en la superficie y las funciones transmisoras de señales de la Ig de membrana en los linfocitos B. Las parejas de Igα e Igβ están unidas entre sí por enlaces disulfuro y de forma no covalente a la cola citoplásmica de la Ig de membrana, y forman el complejo BCR. Los dominios citoplásmicos de Igα e Igβ contienen ITAM, que participan en los primeros acontecimientos transmisores de señales que se producen durante la activación inducida por el antígeno del linfocito B.

**Ignorancia clonal** Una forma de falta de respuesta del linfocito en la que el sistema inmunitario ignora antígenos propios, aunque los linfocitos específicos frente a esos antígenos permanezcan viables y funcionales.

**Imitación molecular** Un mecanismo propuesto de autoinmunidad desencadenada por la infección por un microbio que contiene antígenos que muestran reactividad cruzada con antígenos propios. Las respuestas inmunitarias al microbio dan lugar a reacciones contra los tejidos propios.

***Immunoblot*** Una técnica analítica en la que se usan anticuerpos para detectar la presencia de un antígeno unido (es decir, que mancha) a una matriz sólida como papel de filtro (también conocido como *Western blot*).

**Inflamación** Una reacción compleja del tejido vascularizado a la infección o la lesión celular que implica la acumulación extravascular de proteínas plasmáticas y leucocitos. La inflamación aguda es un resultado frecuente de las respuestas inmunitarias innatas, y las respuestas inmunitarias adaptativas locales también pueden promover la inflamación. Aunque la inflamación ejerce una función protectora en el control de las infecciones y la promoción de la reparación del tejido, puede causar también lesiones tisulares y enfermedades.

**Inflamación inmunitaria** Inflamación que es el resultado de una respuesta inmunitaria adaptativa al antígeno. El infiltrado celular en la zona inflamatoria puede contener células del sistema inmunitario innato, como los neutrófilos y los macrófagos, que se reclutan como resultado de las acciones de las citocinas del linfocito T.

**Inflamasoma** Un complejo multiproteínico en el citosol de los fagocitos mononucleares, las células dendríticas y otros tipos celulares que genera mediante proteólisis la forma activa de la IL-1β a partir del precursor inactivo pro-IL-1β. La formación del complejo del inflamasoma, que incluye NLRP3 (un receptor de reconocimiento del patrón similar a NOD) y la caspasa 1, la estimulan varios productos microbianos, moléculas asociadas al daño celular y cristales.

**Inhibidor de C1 (C1 INH)** Una proteína plasmática inhibidora de la vía clásica de activación del complemento. El C1 INH es un inhibidor de serina proteasa (serpina) que simula los sustratos normales de los componentes C1r y C1s del C1. Una deficiencia génica en el C1 INH causa la enfermedad edema angioneurótico hereditario.

**Injerto** Un tejido u órgano que se extrae de un lugar y se coloca en otro, habitualmente en otro sujeto.

**Injerto alógeno** Un órgano o injerto tisular procedente de un donante que es de la misma especie, pero con una carga génica diferente al receptor (también llamado aloinjerto).

**Injerto autógeno** Un injerto tisular o de órgano en el que el donante y el receptor son el mismo sujeto. En la medicina clínica se realizan injertos autógenos de médula ósea y cutáneos.

**Injerto singénico** Un injerto de un donante con una composición génica idéntica a la del receptor. Los injertos singénicos no se rechazan.

**Inmunidad** Protección contra una enfermedad, habitualmente infecciosa, mediada por las células y los tejidos que, en su conjunto, se denominan sistema inmunitario. En un sentido más amplio, inmunidad se refiere a la capacidad de responder a sustancias extrañas, incluidos microbios y moléculas no infecciosas.

**Inmunidad activa** La forma de inmunidad adaptativa inducida por la exposición a un antígeno extraño y la activación de los linfocitos y en la que el sujeto inmunizado desempeña una función activa en la respuesta al antígeno. Contrasta con la inmunidad pasiva, en la que un sujeto recibe anticuerpos o linfocitos de otro sujeto que había sido inmunizado antes de forma activa.

**Inmunidad adaptativa** La forma de inmunidad mediada por los linfocitos y estimulada por la exposición a microorganismos infecciosos. Al contrario que la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa se caracteriza por una exquisita especificidad frente a diferentes macromoléculas y por la memoria, que es la capacidad de responder de forma más intensa a la exposición repetida al mismo microbio. La inmunidad adaptativa se llama también inmunidad específica o inmunidad adquirida.

**Inmunidad celular (CMI, del inglés *cell-mediated immunity*)** La forma de inmunidad adaptativa mediada por los linfocitos T y sirve como mecanismo de defensa contra varios tipos de microbios son captados por los fagocitos o infectan a las células no fagocíticas. Las respuestas de inmunitarias celulares incluyen la activación de fagocitos mediada por el linfocito T $CD4^+$ y la muerte de las células infectadas mediada por los CTL $CD8^+$.

**Inmunidad humoral** El tipo de respuesta inmunitaria adaptativa mediada por anticuerpos producidos por linfocitos B. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas.

**Inmunidad innata** Protección contra la infección que se apoya en mecanismos que existen antes de la infección, son capaces de responder rápidamente a los microbios y reaccionan prácticamente de la misma forma ante infecciones repetidas. El sistema inmunitario innato abarca las barreras epiteliales, las células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), los linfocitos NK, el sistema del complemento y las citocinas, producidas en gran medida por las células dendríticas y los fagocitos mononucleares, que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células de la inmunidad innata.

**Inmunidad neonatal** Inmunidad humoral pasiva frente a las infecciones en los mamíferos en los primeros meses de vida, antes del desarrollo completo del sistema inmunitario. La inmunidad neonatal está mediada por anticuerpos producidos por la madre que se transportan a través de la placenta hasta la circulación fetal antes del nacimiento o derivados de la leche ingerida y transportados a través del epitelio del intestino.

**Inmunidad pasiva** La forma de inmunidad frente a un antígeno que se establece en un sujeto mediante la transferencia de anticuerpos o linfocitos desde otro sujeto que es inmune a ese antígeno. El receptor de tal transferencia puede hacerse inmune al antígeno sin haberse expuesto ni respondido al antígeno. Un ejemplo de inmunidad pasiva es la transferencia de sueros humanos que contienen anticuerpos específicos frente a ciertas toxinas microbianas o venenos de serpiente a un sujeto que no estaba inmunizado.

**Inmunidad tumoral** Protección contra el desarrollo de tumores por el sistema inmunitario. Aunque con frecuencia pueden demostrarse respuestas inmunitarias frente a los tumores espontáneos, los tumores a menudo escapan a estas respuestas. Los nuevos tratamientos que se dirigen contra moléculas inhibidoras del linfocito T, como PD-1, están aumentando eficazmente la inmunidad antitumoral mediada por el linfocito T.

**Inmunocomplejos** Un complejo multimolecular de moléculas de anticuerpos con antígeno unido. Como cada molécula de anticuerpo tiene un mínimo de dos lugares de unión al antígeno y muchos antígenos son multivalentes, los inmunocomplejos pueden variar mucho de tamaño. Los inmunocomplejos activan mecanismos efectores de la inmunidad humoral, como la vía clásica del complemento y la activación del fagocito mediado por el receptor para el Fc. El depósito de inmunocomplejos circulantes en las paredes vasculares o en los glomérulos renales puede conducir a la inflamación y la enfermedad.

**Inmunodeficiencia** Véanse **inmunodeficiencia adquirida** e **inmunodeficiencia congénita.**

**Inmunodeficiencia adquirida** Una deficiencia del sistema inmunitario que se adquiere después del nacimiento, habitualmente debido a una infección (p. ej., el sida), y que no se relaciona con ningún defecto génico. Sinónimo de **Inmunodeficiencia secundaria.**

**Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)** Enfermedades por inmunodeficiencia en las que no se desarrollan o no funcionan adecuadamente los linfocitos B y T, y, por tanto, se reducen la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Los niños con IDCG tienen habitualmente infecciones durante el primer año de vida y sucumben a estas infecciones, a no ser que se trate la inmunodeficiencia. La IDCG tiene varias causas génicas diferentes.

**Inmunodeficiencia congénita** Un defecto génico en el que un defecto heredado de algún aspecto de los sistemas inmunitarios innato o adaptativo lleva a una mayor propensión a las infecciones. La inmunodeficiencia congénita se manifiesta con frecuencia pronto en la lactancia y la infancia, pero a veces provoca manifestaciones clínicas en fases más avanzadas de la vida. Es sinónimo de **inmunodeficiencia primaria.**

**Inmunodeficiencia primaria** Véase **inmunodeficiencia congénita.**

**Inmunodeficiencia secundaria.** Véase **inmunodeficiencia adquirida.**

**Inmunofluorescencia** Una técnica en la que se detecta una molécula mediante el uso de un anticuerpo marcado con una sonda fluorescente. Por ejemplo, en la microscopia de inmunofluorescencia, las células que expresan un antígeno particular en la superficie pueden teñirse con un anticuerpo específico frente al antígeno marcado con fluoresceína y después visualizarse con un microscopio de fluorescencia.

**Inmunógeno** Un antígeno que induce una respuesta inmunitaria. No todos los antígenos son inmunógenos. Por ejemplo, los compuestos de masa molecular baja (haptenos) pueden unirse a anticuerpos, pero no estimulan una respuesta inmunitaria a no ser que estén unidos a macromoléculas (transportadores).

**Inmunoglobulina (Ig)** Sinónimo de anticuerpo (v. **anticuerpo**).

**Inmunoprecipitación** Una técnica para el aislamiento de una molécula de una solución mediante su unión a un anticuerpo y después la conversión del complejo antígeno-anticuerpo en insoluble, bien por precipitación con un segundo anticuerpo o por acoplamiento del primer anticuerpo con una partícula o esfera insoluble.

**Inmunosupresión** Inhibición de uno o más componentes de los sistemas inmunitarios adaptativo o innato como resultado de enfermedades subyacentes o de fármacos administrados con la intención de impedir o tratar el rechazo del injerto o enfermedades autoinmunes. Un fármaco inmunosupresor que se usa con frecuencia es la ciclosporina, que bloquea la producción de citocinas en el linfocito T.

**Inmunoterapia** El tratamiento de una enfermedad con sustancias terapéuticas que promueven o inhiben las respuestas inmunitarias. La inmunoterapia del cáncer, por ejemplo, implica la promoción de respuestas inmunitarias activas frente a antígenos tumorales o la administración de anticuerpos o linfocitos T antitumorales para establecer la inmunidad pasiva.

**Inmunotoxinas** Reactivos que pueden usarse en el tratamiento del cáncer y consisten en conjugados covalentes de una potente toxina celular, como la ricina o la toxina diftérica, con anticuerpos específicos frente a antígenos expresados en la superficie de las células tumorales. Se espera que tales reactivos pueden dirigirse específicamente contra las células tumorales y matarlas sin dañar a las células normales, pero todavía no se han obtenido inmunotoxinas eficaces y seguras.

**Integrinas** Proteínas heterodiméricas de la superficie celular cuyas principales funciones son mediar la adhesión de las células a otras células o a la matriz extracelular. Las integrinas son importantes para las interacciones entre el linfocito T y las APC, y para la migración de los leucocitos desde la sangre hasta los tejidos. La actividad ligadora de ligandos de las integrinas del leucocito depende de señales inducidas por quimiocinas que se unen a receptores para quimiocinas. Dos integrinas importantes en el sistema inmunitario son VLA-4 (antígeno muy tardío 4) y LFA-1 (antígeno asociado a la función del leucocito 1).

**Interferones** Un subgrupo de citocinas nombradas así originalmente por su capacidad de interferir con las infecciones víricas, pero que tienen otras funciones inmunomoduladoras importantes. Los interferones del tipo I son el interferón α y el interferón β, cuya principal función es prevenir la replicación vírica en las células; el interferón del tipo II, también llamado interferón γ, activa los macrófagos y otros diversos tipos celulares (v. apéndice II).

**Interleucinas** Cualquiera de un gran número de citocinas nombradas con un sufijo numérico aproximadamente secuencial respecto al orden de su descubrimiento o caracterización molecular (p. ej., interleucina 1, interleucina 2). Algunas citocinas se nombraron originalmente por sus actividades biológicas y no tienen una designación de interleucina (v. apéndice II).

**Isotipo** Uno de los cinco tipos de anticuerpos, determinados por las cinco diferentes formas de cadena pesada. Los isotipos de anticuerpos son la IgM, la IgD, la IgG, la IgA y la IgE, y cada isotipo realiza un grupo diferente de funciones efectoras. Variaciones estructurales adicionales caracterizan diferentes subtipos de IgG e IgA.

**Lámina propia** Una capa de tejido conjuntivo laxo debajo del epitelio en tejidos mucosos como los intestinos y las vías respiratorias, donde las células dendríticas, los mastocitos, los linfocitos y los macrófagos median respuestas inmunitarias frente a microorganismos patógenos invasores.

**Lck** Una familia de tirosina cinasas de la familia Src diferentes al receptor que se asocian de forma no covalente a las colas citoplásmicas de las moléculas CD4 y CD8 en los linfocitos T y está implicada en los primeros pasos de la transducción de señales producidos por la activación del linfocito T inducida por el antígeno. Lck media la fosforilación de las tirosinas de las colas citoplásmicas de las proteínas CD3 y ζ del complejo TCR.

**Lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*)** Una proteína plasmática que se une a manosas presentes en las paredes de las bacterias y actúa como opsonina al promover la fagocitosis de la bacteria por los macrófagos. Los macrófagos expresan un receptor de la superficie celular para el C1q que también puede unirse a la MBL y mediar la captación de los microorganismos opsonizados.

***Leishmania*** Un protozoo intracelular obligado que infecta a los macrófagos y puede provocar una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a muchos tejidos. La infección por *Leishmania* en los ratones ha servido de modelo para el estudio de las funciones efectoras de varias citocinas y de subgrupos de linfocitos T cooperadores que las produce. Las respuestas $T_H1$ a *Leishmania major* y la producción asociada de IFN-γ controlan la infección, mientras que las respuestas $T_H2$ con producción de IL-4 conducen a una enfermedad mortal diseminada.

**Lectina del tipo C** Un miembro de una gran familia de proteínas ligadoras de glúcidos y dependientes del calcio, muchas de las cuales desempeñan funciones importantes en las inmunidades innata y adaptativa. Por ejemplo, las lectinas solubles del tipo C se unen a estructuras glucídicas microbianas y median la fagocitosis o activación del complemento (p. ej., lectina ligadora de manosa, dectinas, colectinas, ficolinas).

**Leucemia** Una enfermedad maligna de los precursores de las células sanguíneas de la médula ósea en la que un gran número de células leucémicas ocupa habitualmente la médula ósea y suele circular por el torrente sanguíneo. Las leucemias linfocíticas derivan de precursores de los linfocitos B o T, las leucemias mielocíticas derivan de precursores de los granulocitos o los monocitos, y las leucemias eritrocíticas derivan de precursores de los eritrocitos.

**Leucotrienos** Una clase de mediadores lipídicos inflamatorios derivados del ácido araquidónico producidos por la vía de la lipooxigenasa en muchos tipos celulares. Los mastocitos producen abundante leucotrieno $C_4$ ($CTL_4$) y sus productos de degradación $LTD_4$ y $LTE_4$, que se unen a receptores específicos situados en las células musculares lisas y causan una broncoconstricción prolongada. Los leucotrienos contribuyen al proceso patológico del asma bronquial. En conjunto, el $CTL_4$, el $LTD_4$ y el $LTE_4$ constituyen lo que una vez se llamó sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

**Ligando de c-Kit (factor de célula troncal)** Una proteína necesaria para la hematopoyesis, los primeros pasos del desarrollo del linfocito T en el timo y el desarrollo del mastocito. El ligando de c-Kit lo producen en las formas membranaria y soluble las células estromales de la médula ósea y del timo, y se une al receptor tirosina cinasa c-Kit de la membrana situado en las células troncales pluripotentes.

**Ligando del Fas (ligando del CD95)** Una proteína de membrana que es miembro de la familia de proteínas del TNF y se expresa en los linfocitos T activados. El ligando del Fas se une al receptor mortal Fas, lo que estimula una vía de transmisión de señales que conduce a la muerte celular apoptósica de la célula que expresa el Fas. Las mutaciones en el gen del ligando del Fas causan enfermedades autoinmunes sistémicas en los ratones.

**Linfocina** Un nombre antiguo para una citocina (mediador proteínico soluble de las respuestas inmunitarias) producida por los linfocitos.

**Linfocito B** El único tipo de célula capaz de producir moléculas de anticuerpo y, por tanto, el mediador de las respuestas inmunitarias humorales. Los linfocitos B, o células B, se desarrollan en la médula ósea y se encuentran linfocitos B maduros, sobre todo, en los folículos linfáticos de los tejidos linfáticos secundarios, en la médula ósea y en bajo número en la circulación.

**Linfocito B inmaduro** Un linfocito B $IgM^{+}$ e $IgD^{-}$ de membrana recientemente derivado de precursores de la médula ósea que no prolifera ni se diferencia en respuesta a antígenos, sino que puede sufrir una muerte apoptósica o perder su reactividad funcional. Esta propiedad es importante para la selección negativa de linfocitos B que son específicos frente a antígenos propios presentes en la médula ósea.

**Linfocito B maduro** Linfocitos B vírgenes con competencia funcional que expresan IgM e IgD, representan el estadio final de maduración del linfocito B en la médula ósea y pueblan los órganos linfáticos periféricos.

**Linfocito granular grande** Otro nombre de los linfocitos NK basado en el aspecto morfológico de este tipo de célula en la sangre.

**Linfocito T** El componente clave de las respuestas inmunitarias celulares del sistema inmunitario adaptativo. Los linfocitos T maduran en el timo, circulan por la sangre, pueblan los tejidos linfáticos secundarios y se reclutan en las zonas periféricas de exposición al antígeno. Expresan receptores para el antígeno (TCR) que reconocen fragmentos peptídicos de proteínas extrañas unidos a moléculas propias del MHC. Los subgrupos funcionales de linfocitos T comprenden linfocitos T $CD4^{+}$ cooperadores y CTL $CD8^{+}$.

**Linfocito T citotóxico** (o **citolítico**) **(CTL, del inglés *cytotoxic T lymphocyte*)** Un tipo de linfocito T cuya principal función efectora es reconocer y matar a las células del anfitrión infectadas por virus u otros microbios intracelulares. Los CTL expresan habitualmente el CD8 y reconocen péptidos microbianos mostrados por las moléculas de la clase I del MHC. La lisis por los CTL de las células infectadas implica la liberación del contenido de los gránulos citoplásmicos en el citosol de las células infectadas, lo que conduce a su muerte por apoptosis.

**Linfocito T folicular cooperador ($T_{FH}$)** Un subgrupo heterogéneo de linfocitos T $CD4^{+}$ cooperadores presentes dentro de los folículos linfáticos que son fundamentales para proporcionar señales a los linfocitos B en la reacción del centro germinal que estimulan la hipermutación somática, el cambio de isotipo y la generación de linfocitos T memoria y células plasmáticas de vida larga. Los linfocitos $T_{FH}$ expresan CXCR5, ICOS, IL-21 y Bcl-6.

**Linfocito virgen** Un linfocito B o T maduro que no se ha encontrado antes con el antígeno. Cuando se estimula con el antígeno a los linfocitos vírgenes, se diferencian en linfocitos efectores, como linfocitos B secretores de anticuerpos o linfocitos T cooperadores, y CTL. Los linfocitos vírgenes tienen marcadores de superficie y patrones de recirculación que son diferentes a los de los linfocitos que ya han sido activados. («Virgen» también se refiere a un sujeto que no ha sido inmunizado.)

**Linfocitos B-1** Un subgrupo de linfocitos B que aparecieron antes en la ontogenia que los linfocitos B tradicionales, expresan un repertorio limitado de genes V con escasa diversidad en la unión y secretan anticuerpos IgM que se unen a antígenos independientes de T. Muchos linfocitos B-1 expresan la molécula CD5 (Ly-1).

**Linfocitos B de la zona marginal** Un subgrupo de linfocitos B, que se encuentran solo en la zona marginal del bazo, que responden rápidamente a los antígenos microbianos de transmisión hemática, produciendo anticuerpos IgM con una diversidad limitada.

**Linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK, del inglés *lymphokine-activated killer*)** Linfocitos NK con aumento de su capacidad citolítica frente a las células tumorales como resultado de la exposición a dosis altas de IL-2. A los pacientes con cáncer se les han transferido linfocitos LAK generados en el laboratorio para tratar sus tumores.



**Linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*)** Un subgrupo de células linfocíticas innatas que interviene en las respuestas inmunitarias innatas frente a células infectadas por microbios mediante mecanismos líticos directos y la secreción de IFN-γ. Los linfocitos NK no expresan receptores distribuidos de forma clonal frente al antígeno, como los receptores de Ig o TCR, y su activación está regulada por una combinación de receptores de la superficie celular estimuladores e inhibidores, y estos últimos reconocen moléculas propias del MHC.

**Linfocitos infiltrantes de tumores (TIL, del inglés *tumor-infiltrating lymphocytes*)** Linfocitos aislados de infiltrados inflamatorios presentes en muestras de resección quirúrgica de tumores sólidos y a su alrededor que están enriquecidos con CTL específicos frente a tumores y linfocitos NK. En un modo experimental de tratamiento del cáncer, se cultivan TIL en el laboratorio en presencia de dosis altas de IL-2 y se transfieren de nuevo de forma adoptiva a los pacientes con el tumor.

**Linfocitos memoria** Los linfocitos B y T memoria se producen por la estimulación antigénica de los linfocitos vírgenes y sobreviven en un estado de reposo funcional durante muchos años después de que se elimine el antígeno. Los linfocitos memoria median las respuestas rápidas y potenciadas (es decir, memoria o recuerdo) a segundas y posteriores exposiciones a los antígenos.

**Linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT, del inglés *natural killer T*)** Un subgrupo numéricamente reducido de linfocitos que expresan receptores del linfocito T y algunas moléculas de superficie características de los linfocitos NK. Algunos linfocitos NKT, llamados NKT invariantes (iNKT), expresan receptores αβ del linfocito

T para el antígeno con muy poca diversidad, reconocen antígenos lipídicos presentados por las moléculas CD1 y realizan varias funciones efectoras típicas de los linfocitos T cooperadores.

**Linfocitos T cooperadores** La clase de linfocitos T cuyas principales funciones son activar los macrófagos y promover la inflamación en las respuestas inmunitarias celulares y promover la producción de anticuerpos por los linfocitos B en las respuestas inmunitarias humorales. Estas funciones están mediadas por citocinas secretadas y por la unión del ligando para el CD40 situado en el linfocito T al CD40 situado en el macrófago o el linfocito B. La mayoría de los linfocitos T cooperadores expresan la molécula CD4.

**Linfocitos T intraepiteliales** Linfocitos T presentes en la epidermis de la piel y en el epitelio mucoso que expresan de forma característica una diversidad limitada de receptores para el antígeno. Algunos de estos linfocitos, llamados linfocitos NKT invariantes, pueden reconocer productos microbianos, como los glucolípidos, asociados a moléculas no polimórficas similares a la clase I del MHC. Otros, llamados linfocitos T γδ, reconocen varios antígenos no peptídicos no unidos a moléculas del MHC. Los linfocitos T intraepiteliales pueden considerarse células efectoras de la inmunidad innata e intervienen en la defensa del anfitrión secretando citocinas, activando fagocitos y matando células infectadas.

**Linfocitos T reguladores** Una población de linfocitos T que inhibe la activación de otros linfocitos T y es necesaria para mantener la tolerancia periférica a los antígenos propios. La mayoría de los linfocitos T reguladores son $CD4^+$ y expresan la cadena α del receptor para la IL-2 (CD25), CTLA4 y el factor de transcripción FoxP3.

**Linfocitos T supresores** Linfocitos T que bloquean la activación y función de otros linfocitos T. Ha sido difícil identificar con claridad linfocitos T supresores, y el término no se utiliza ampliamente hoy en día. Los linfocitos T que controlan las respuestas inmunitarias y están mucho mejor definidos son los **linfocitos T reguladores.**

**Linfocitos $T_H1$** Un subgrupo de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores que secretan un grupo particular de citocinas, como el IFN-γ, y cuya principal función es estimular la defensa mediada por el fagocito contra las infecciones, especialmente contra los microbios intracelulares.

**Linfocitos $T_H17$** Un subgrupo funcional de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores que secretan un grupo particular de citocinas inflamatorias, como la IL-17 y la IL-22, que son protectoras frente a infecciones bacterianas y micóticas, y también median reacciones inflamatorias en enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias.

**Linfocitos $T_H2$** Un subgrupo funcional de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores que secretan un grupo particular de citocinas, como la IL-4, la IL-5 y la IL-3, y cuya principal función es estimular las reacciones inmunitarias mediadas por la IgE y los eosinófilos/mastocitos.

**Linfoma** Un tumor maligno de linfocitos B o T que surge habitualmente en los tejidos linfáticos y se propaga entre ellos, pero que puede hacerlo a otros tejidos. Los linfomas expresan, a menudo, características fenotípicas de los linfocitos normales de los cuales derivan.

**Linfoma de Burkitt** Un tumor maligno de linfocitos B que se diagnostica por sus características histológicas, pero que casi siempre porta una translocación cromosómica recíproca que afecta a *loci* del gen de Ig y al *locus* del gen *MYC* celular situados en el cromosoma 8. Muchos casos de linfoma de Burkitt en África se asocian a la infección por el virus de Epstein-Barr.

**Linfotoxina (LT, TNF-β)** Una citocina producida por los linfocitos T que es homóloga al TNF y se une a los mismos receptores. Como el TNF, la LT tiene efectos proinflamatorios, incluidas la activación del endotelio y del neutrófilo. La LT también es fundamental para el desarrollo normal de los órganos linfáticos.

**Lipopolisacárido** Sinónimo de **endotoxina.**

**Lisosoma** Un orgánulo ácido rodeado de membrana abundante en las células fagocíticas que contiene enzimas proteolíticas que degradan las proteínas derivadas del ambiente extracelular y del interior de la célula. Los lisosomas participan en la vía de procesamiento del antígeno de la clase II del MHC.

**Lupus eritematoso sistémico (LES)** Una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta, sobre todo, a las mujeres y se caracteriza por exantemas, artritis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, trombocitopenia y afectación del sistema nervioso central. Se encuentran muchos autoanticuerpos diferentes en los pacientes con LES, particularmente anticuerpos anti-ADN. Muchas de las manifestaciones del LES se deben a la formación de inmunocomplejos compuestos de autoanticuerpos y sus antígenos específicos, con el depósito de estos complejos en los vasos sanguíneos pequeños de varios tejidos. Se desconoce el mecanismo subyacente de esta rotura de la tolerancia frente a lo propio en el LES.

**Macrófago** Una célula fagocítica presente en los tejidos derivada de los órganos hematopoyéticos fetales o monocitos sanguíneos que desempeña funciones importantes en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Los macrófagos se activan gracias a productos microbianos, como la endotoxina, y citocinas del linfocito T, como el IFN-γ. Los macrófagos activados fagocitan y matan microorganismos, secretan citocinas proinflamatorias y presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores. Los macrófagos pueden asumir diferentes formas en diferentes tejidos, como la microglía del sistema nervioso central, las células de Kupffer del hígado, los macrófagos alveolares del pulmón y los osteoclastos del hueso.

**Macrófagos M1** Véase **activación clásica del macrófago.**

**Macrófagos M2** Véase **activación alternativa del macrófago.**

**Maduración de la afinidad** El proceso que lleva a una mayor afinidad de los anticuerpos hacia un antígeno particular a medida que la respuesta del anticuerpo dependiente del linfocito T progresa. La maduración de la afinidad tiene lugar en los centros germinales de los tejidos linfáticos y es el resultado de la mutación somática de los genes de Ig, seguida de la supervivencia selectiva de los linfocitos B que producen los anticuerpos con la mayor afinidad.

**Maduración del linfocito** El proceso por el cual las células troncales pluripotentes de la médula ósea evolucionan a linfocitos B o T vírgenes maduros que expresan el receptor para el antígeno y pueblan los tejidos linfáticos periféricos. Este proceso tiene lugar en ambientes especializados de la médula ósea (en el caso de los linfocitos B) y el timo (en el de los linfocitos T). Sinónimo de desarrollo del linfocito.

**Mastocito** La principal célula efectora de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgica). Los mastocitos derivan de la médula, residen en la mayoría de los tejidos adyacentes a los vasos sanguíneos, expresan un receptor

de afinidad alta para el Fc de la IgE y contienen numerosos gránulos llenos de mediadores. El entrecruzamiento inducido por el antígeno de la IgE unida a los receptores para el Fc del mastocito provoca la liberación del contenido de sus gránulos, así como la síntesis y secreción de otros mediadores nuevos, lo que da lugar a una reacción de hipersensibilidad inmediata.

**Médula ósea** El tejido de la cavidad central de hueso, que es lugar de generación de todas las células sanguíneas circulantes en los adultos, incluidos los linfocitos inmaduros, y el lugar de maduración del linfocito B.

**Memoria** La propiedad del sistema inmunitario adaptativo de responder de forma más rápida, con mayor magnitud y superior eficacia a la exposición repetida a un antígeno comparada con la respuesta a la primera exposición.

**Microglobulina $\beta_2$** La cadena ligera de una molécula de la clase I del MHC. La microglobulina $\beta_2$ es una proteína extracelular que codifica un gen no polimórfico fuera del MHC, tiene una estructura homóloga a un dominio de Ig y es invariante entre todas las moléculas de la clase I.

**Mieloma múltiple** Un tumor maligno de linfocitos B productores de anticuerpos que secreta a menudo Ig o partes de moléculas de Ig. Los anticuerpos monoclonales que producen los mielomas múltiples fueron fundamentales para los análisis bioquímicos iniciales de la estructura del anticuerpo.

**Migración del linfocito** El movimiento de los linfocitos desde el torrente sanguíneo a los tejidos periféricos.

**Molécula de adhesión** Una molécula de la superficie celular cuya función es promover interacciones adhesivas con otras células o con la matriz extracelular. Los leucocitos expresan varios tipos de moléculas de adhesión, como las selectinas, las integrinas y miembros de la superfamilia de las Ig, y estas moléculas desempeñan funciones fundamentales en la migración y activación de las células en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.



**Molécula de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*)** Una de las dos formas de las proteínas heterodiméricas polimórficas de la membrana que ligan fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos en la superficie de las APC y los muestran para que los reconozcan los linfocitos T. Las moléculas de la clase I del MHC muestran habitualmente péptidos derivados de las proteínas del citosol de la célula, para el reconocimiento de los linfocitos T CD8+.

**Molécula de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*)** Una de las dos formas de las proteínas heterodiméricas polimórficas de la membrana que se unen a fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos en la superficie de las APC y los muestran para que los reconozcan los linfocitos T. Las moléculas de la clase II del MHC muestran habitualmente péptidos derivados de proteínas extracelulares que se interiorizan en vesículas fagocíticas o endocíticas, para el reconocimiento de los linfocitos T CD48+.

**Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*)** Una proteína de membrana heterodimérica codificada en el *locus* del MHC que sirve para mostrar péptidos que reconocerán los linfocitos T. Existen dos tipos estructurales diferentes de moléculas del MHC. Las moléculas de la clase I del MHC están en la mayoría de las células nucleadas, ligan péptidos derivados de proteínas citosólicas y son reconocidas por linfocitos T CD8+. Las moléculas de la clase II del MHC se restringen en gran medida a las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, ligan péptidos derivados de proteínas introducidas por endocitosis y son reconocidas por los linfocitos T CD4+.

**Molécula H-2** Una molécula del MHC en el ratón. El MHC murino se llamó originalmente *locus* H-2.

**Moléculas CD** Moléculas de la superficie celular expresadas en varios tipos celulares en el sistema inmunitario que se designan por el número del «grupo de diferenciación» o CD. Véase en el apéndice III una lista de moléculas CD.

**Monocito** Un tipo de célula sanguínea circulante derivada de la médula ósea que es el precursor de los macrófagos tisulares. Los monocitos se reclutan de forma activa en los lugares de inflamación, donde se diferencian en macrófagos.

**Muerte celular inducida por la activación (AICD, del inglés *activation-induced celular death*)** Apoptosis de los linfocitos activados, usada generalmente en los linfocitos T.

**Muerte celular programada** Véase **apoptosis.**

**Multivalencia** Véase **polivalencia.**

***Mycobacterium*** Un género de bacterias aeróbicas, muchas de cuyas especies pueden sobrevivir dentro de los fagocitos y provocar enfermedades. La principal defensa del anfitrión contra las micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* es la inmunidad celular.

**Neutrófilo (también leucocito polimorfonuclear, PMN)** Una célula fagocítica caracterizada por un núcleo lobular segmentado y gránulos citoplásmicos llenos de enzimas catabólicas. Los PMN son el tipo más abundante de leucocitos circulantes y son el principal tipo de célula que media las respuestas inflamatorias agudas a las infecciones bacterianas.

**Notch 1** Un receptor de la superficie celular que se escinde mediante proteólisis después de la unión del ligando, y la porción intracelular escindida pasa al núcleo y regula la expresión génica. Las señales de Notch 1 son necesarias para el compromiso de los precursores de los linfocitos T en desarrollo en la línea de linfocitos T alfa beta.

**Nucleótidos CpG** Secuencias de citidina guanina sin metilar que se encuentran en el ADN microbiano y estimulan respuestas inmunitarias innatas. Los nucleótidos CpG son reconocidos por el receptor de tipo *toll* 9 y tienen propiedades adyuvantes en el sistema inmunitario de los mamíferos.

**Nucleótidos N** El nombre dado a los nucleótidos que se añaden de forma aleatoria a las uniones entre los segmentos génicos V, D y J en los genes de Ig o del TCR durante el desarrollo del linfocito. La adición de hasta 20 de estos nucleótidos, que está mediada por la enzima desoxirribonucleotidilo transferasa terminal, contribuye a la diversidad del repertorio de anticuerpos y del TCR.

**Nucleótidos P** Secuencias cortas e invertidas de nucleótidos repetidos en las uniones VDJ de los genes de Ig y del TCR reordenados que se generan mediante una escisión asimétrica mediada por RAG-1 y RAG-2 de intermediarios de la horquilla de ADN durante la recombinación somática. Los nucleótidos P contribuyen a la diversidad en la unión de los receptores para el antígeno.

**Opsonina** Una molécula que se une a la superficie de un microbio y puede ser reconocida por receptores de superficie de los neutrófilos y los macrófagos, y que aumenta la

eficiencia de la fagocitosis del microbio. Las opsoninas son los anticuerpos IgG, que reconoce el receptor para el Fcγ situado en los fagocitos y fragmentos de las proteínas del complemento, que reconocen el CR1 (CD35) y la integrina del leucocito Mac-1.

**Opsonización** El proceso de unión de opsoninas, como la IgG o los fragmentos del complemento, a las superficies microbianas para dirigir a los microbios a la fagocitosis.

**Organización en línea germinal** La disposición heredada de segmentos génicos variables, de diversidad, de unión y constantes de los *loci* del receptor para el antígeno en las células no linfocíticas o en los linfocitos inmaduros. En los linfocitos B o T en desarrollo, la organización en línea germinal se modifica por la recombinación somática para formar genes funcionales de Ig o de TCR.

**Órgano linfático generador** Un órgano en el que los linfocitos se desarrollan a partir de precursores inmaduros. La médula ósea y el timo son los principales órganos generadores linfáticos en los que se desarrollan los linfocitos B y T, respectivamente.

**Órgano linfático terciario** Un grupo de linfocitos y células presentadoras de antígenos organizado en folículos de linfocitos B y zonas de linfocitos T que aparecen en los lugares de inflamación inmunitaria crónica, como la sinovial articular de los pacientes con artritis reumatoide.

**Órganos y tejidos linfáticos periféricos** Grupos organizados de linfocitos y células accesorias, incluidos el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos asociados a mucosas, en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas.

**Óxido nítrico** Una molécula biológica efectora con una amplia variedad de actividades que en los macrófagos actúa como una potente sustancia microbicida para matar microorganismos ingeridos.

**Óxido nítrico sintasa** Un miembro de una familia de enzimas que sintetizan el compuesto vasoactivo y microbicida óxido nítrico a partir de la L-arginina. Los macrófagos expresan una forma inducible de esta enzima al activarse por la presencia de varios estímulos microbianos o citocinas.

**Patogenia** La capacidad de un microorganismo de causar enfermedad. Múltiples mecanismos pueden contribuir a la patogenia, como la producción de toxinas, la estimulación de las respuestas inflamatorias del anfitrión y la perturbación del metabolismo de la célula del anfitrión.

**Patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP, del inglés *damage-associated molecular patterns*)** Moléculas endógenas que producen o liberan las células dañadas y en proceso de muerte y que se unen a receptores de reconocimiento del patrón y estimulan respuestas inmunitarias innatas. Entre sus ejemplos están la proteína del grupo de movilidad alta 1 (HMGB1), el ATP extracelular y el ácido úrico.

**Patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP del inglés, *pathogen-associated molecular patterns*)** Estructuras producidas por los microorganismos, pero no por las células de los mamíferos (anfitrión), que son reconocidas por el sistema inmunitario innato, al que estimulan. Ejemplos de ellos son el lipopolisacárido bacteriano y el ARN bicatenario vírico.

**PD-1** Un receptor inhibidor homólogo al CD28 que se expresa en los linfocitos T activados y se une a PD-L1 o PD-L2, miembros de la familia de proteínas B7 expresadas en varios tipos de células. El PD-1 aumenta en los linfocitos T en el marco de la infección crónica o los tumores, y el bloqueo del PD-1 con anticuerpos monoclonales potencia las respuestas inmunitarias antitumorales.

**Pentraxinas** Una familia de proteínas plasmáticas que contienen cinco subunidades globulares idénticas; incluye el reactante de fase aguda proteína C reactiva.

**Perforina** Una proteína homóloga a la proteína C9 del complemento y que está presente en los gránulos del CTL y de los linfocitos NK. Cuando se libera la perforina de los gránulos de los CTL activados o de los linfocitos NK, promueve la entrada de granzimas en la célula diana, lo que conduce a la muerte apoptósica de la célula.

**Placas de Peyer** Tejido linfático organizado en la lámina propia del intestino delgado en el que se pueden iniciar las respuestas inmunitarias a los patógenos intestinales y a otros antígenos ingeridos. Las placas de Peyer están compuestas, sobre todo, de linfocitos B, con un número menor de linfocitos T y de células accesorias, todos dispuestos en los folículos de forma análoga a los ganglios linfáticos, a menudo con centros germinales.

**Plasmoblasto** Células secretoras de anticuerpos circulantes que pueden ser precursores de las células plasmáticas que residen en la médula ósea y en otros tejidos.

**Polimorfismo** La existencia de dos o más formas alternativas o variantes de un gen que están presentes con frecuencia estable en una población. Cada variante frecuente de un gen polimórfico se llama alelo y un sujeto puede ser portador de dos alelos diferentes de un gen, cada uno heredado de un progenitor diferente. Los genes del MHC son los genes más polimórficos en el genoma de los mamíferos; algunos tienen miles de alelos.



**Polivalencia** La presencia de múltiples copias idénticas de un epítopo en una sola molécula de antígeno, superficie celular o partícula. Los antígenos polivalentes, como los polisacáridos capsulares bacterianos, son capaces a menudo de activar linfocitos B independientes de los linfocitos T cooperadores. Se usa como sinónimo de **multivalencia.**

**Potenciador** Una secuencia de nucleótidos reguladora en un gen que se localiza en sentido 5′ o 3′ al promotor, se une a factores de transcripción y aumenta la actividad del promotor. En las células del sistema inmunitario, los potenciadores son responsables de integrar las señales de la superficie celular que llevan a la transcripción inducida de genes que codifican muchas de las proteínas efectoras de una respuesta inmunitaria, como las citocinas.

**Prelinfocito B** Un linfocito B en desarrollo presente solo en los tejidos hematopoyéticos que está en un estadio de maduración caracterizado por la expresión de cadenas pesadas μ de Ig citoplásmicas y sustitutos de cadenas ligeras, pero no de cadenas ligeras de Ig. Los receptores del prelinfocito B compuestos de cadenas μ y de sustitutos de cadenas ligeras producen señales que estimulan más la maduración del prelinfocito B en un linfocito B inmaduro.

**Prelinfocito T** Un linfocito T en desarrollo en el timo en un estadio de maduración caracterizado por la expresión de la cadena β del TCR, pero no por la cadena α, el CD4 ni el CD8. En los prelinfocitos T, la cadena β del TCR se encuentra en la superficie celular formando parte del prerreceptor del linfocito T.

**Prerreceptor del linfocito B** Un receptor expresado en los linfocitos B en desarrollo en el estadio de prelinfocito B que se compone de cadenas pesadas μ de Ig y sustitutos invariantes de cadenas ligeras. El prerreceptor del linfocito

B se asocia a las proteínas transductoras de señales Igα e Igβ para formar el complejo prerreceptor del linfocito B. Los prerreceptores del linfocito B son necesarios para estimular la proliferación y la maduración continua del linfocito B en desarrollo, y sirven de punto de control para el reordenamiento VDJ productivo de la cadena pesada μ. No se sabe si el prerreceptor del linfocito B se une a algún ligando específico.

**Prerreceptor del linfocito T** Un receptor expresado en la superficie de los prelinfocitos T que está compuesto de la cadena β del TCR y una proteína invariante pre-Tα. Este receptor se asocia a las moléculas CD3 y ζ para formar el complejo prerreceptor del linfocito T. La función de este complejo es similar a la del prerreceptor del linfocito B en el linfocito B en desarrollo, es decir, la producción de señales que estimulen una proliferación adicional, los reordenamientos de los genes del receptor para el antígeno y otros procesos de maduración. No se sabe si el prerreceptor del linfocito T se une a algún ligando específico.

**Presentación del antígeno** La muestra de péptidos unidos a moléculas del MHC situados en la superficie de una APC que permite su reconocimiento específico por el TCR y la activación de los linfocitos T.

**Presentación cruzada** Un mecanismo por el cual una célula dendrítica activa (o ceba) a un CTL CD8$^+$ virgen específico frente al antígeno de una tercera célula (p. ej., una célula infectada por un virus o una célula tumoral). La presentación cruzada se produce, por ejemplo, cuando una célula dendrítica ingiere una célula infectada (a menudo apoptósica) y los antígenos microbianos se procesan y presentan asociados a moléculas de la clase I del MHC, al contrario de la norma general, que rige los antígenos fagocitados y que determina que se presentan asociados a moléculas de la clase II del MHC. La célula dendrítica también coestimula a los linfocitos T. También se llama **cebado cruzado.**

**Presentación directa del antígeno (o alorreconocimiento directo)** Presentación en la superficie celular de moléculas alógenas del MHC por APC del injerto a linfocitos T del receptor que conduce a la activación de los linfocitos T alorreactivos. En el reconocimiento directo de moléculas alógenas del MHC, un TCR seleccionado para reconocer una molécula propia del MHC más un péptido extraño reacciona de forma cruzada con la molécula alógena del MHC más el péptido. La presentación directa es, en parte, responsable de las fuertes respuestas de los linfocitos T a los aloinjertos.

**Presentación indirecta del antígeno (o alorreconocimiento indirecto)** En la inmunología del trasplante, una vía de presentación de moléculas del MHC del donante (alógenas) por las APC del receptor que utiliza los mismos mecanismos usados para presentar proteínas microbianas. Las proteínas del MHC alógenas las procesan APC profesionales y se presentan los péptidos derivados de las moléculas alógenas del MHC, asociadas a moléculas del MHC del receptor (propias), a los linfocitos T del anfitrión. Al contrario que la presentación indirecta del antígeno, la presentación directa del antígeno implica el reconocimiento por parte del receptor del linfocito T de moléculas alógenas no procesadas del MHC situadas en la superficie de las células del injerto.

**Pre-Tα** Una proteína transmembranaria invariante con un solo dominio extracelular del tipo Ig que se asocia a la cadena β del TCR en los prelinfocitos T para formar el prerreceptor del linfocito T.

**Procesamiento del antígeno** La conversión intracelular de antígenos proteínicos derivados del espacio extracelular o del citosol en péptidos y la carga de estos péptidos en moléculas del MHC para su muestra a los linfocitos T.

**Prolinfocito B** Un linfocito B en desarrollo de la médula ósea, que es la primera célula comprometida en la línea de linfocitos B. Los prolinfocitos B no producen Ig, pero pueden distinguirse de otras células inmaduras por la expresión de moléculas de superficie restringidas a la línea B, como el CD19 y el CD10.

**Prolinfocito T** Un linfocito T en desarrollo en la corteza del timo que acaba de llegar desde la médula ósea y no expresa el TCR, el CD3, las cadenas ζ ni las moléculas CD4 ni CD8. Los prolinfocitos T se llaman también timocitos con doble negatividad.

**Promotor** Una secuencia de ADN inmediata en sentido 5′ al lugar de inicio de la transcripción de un gen donde se unen las proteínas que inician la transcripción. El término *promotor* se usa, a menudo, para tratar de referirse a la región reguladora 5′ completa de un gen, incluidos los potenciadores, que son secuencias adicionales que se unen a factores de transcripción e interactúan con el complejo de transcripción basal para aumentar la transcripción. Otros potenciadores pueden localizarse a una distancia significativa del promotor, bien en sentido 5′ del gen, en los intrones, o en sentido 3′ del gen.

**Propagación del epítopo** En la autoinmunidad, es el desarrollo de las respuestas inmunitarias frente a múltiples epítopos, como ocurre en una enfermedad autoinmune dirigida originalmente contra un epítopo progresa, probablemente debido a una mayor rotura de la tolerancia y a la liberación de más antígenos tisulares por el proceso inflamatorio estimulado por la respuesta inicial.

**Prostaglandinas** Una clase de mediadores inflamatorios lipídicos derivados del ácido araquidónico en muchos tipos celulares a través de la vía de la ciclooxigenasa, que tienen actividades vasodilatadoras, broncoconstrictoras y quimiotácticas. Las prostaglandinas producidas por los mastocitos son mediadores importantes de las reacciones alérgicas.

**Proteasoma** Un gran complejo enzimático multiproteínico con un amplio abanico de actividades proteolíticas que se encuentra en el citoplasma de la mayoría de las células y genera, a partir de proteínas citosólicas, los péptidos que se unen a las moléculas de la clase I del MHC. Las proteínas se dirigen al proteasoma para su degradación mediante su enlace covalente a moléculas de ubicuitina.

**Proteína de activación 1 (AP-1)** Una familia de factores de transcripción ligadores del ADN compuestos de dímeros de dos proteínas que se unen entre sí a través de una estructura compartida llamada cremallera de leucina. El factor AP-1 mejor caracterizado está compuesto de las proteínas Fos y Jun. La AP-1 participa en la regulación de la transcripción de muchos genes diferentes importantes en el sistema inmunitario, como los genes de citocinas.

**Proteína adaptadora** Proteínas implicadas en las vías intracelulares de transducción de la señal al servir de moléculas puente o andamios para el reclutamiento de otras moléculas transmisoras de señales. Durante la producción de señales inducida por el receptor para el antígeno o el receptor para citocinas del linfocito, las tirosinas de las moléculas adaptadoras pueden fosforilarse, lo que las capacita para unirse a otras proteínas que contienen dominios

homólogos al dominio 2 de la Src (SH2). Las moléculas adaptadoras implicadas en la activación del linfocito T son LAT, SLP-76 y Grb-2.

**Proteína C reactiva (CRP, del inglés *C-reactive protein*)** Un miembro de la familia de proteínas plasmáticas de la pentraxina implicadas en las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones bacterianas. La CRP es un reactante de fase aguda y se une a la cápsula de las bacterias neumocócicas. La CRP también se une al C1q y puede así activar el complemento o actuar como una opsonina al interactuar con los receptores para el C1q del fagocito.

**Proteína cinasa C (PKC)** Cualquiera de las muchas isoformas de una enzima que media la fosforilación de las serinas y treoninas en muchos sustratos diferentes de proteínas y así sirve para propagar varias vías de transducción de la señal que conducen a la activación del factor de transcripción. En los linfocitos T y B, a la PKC la activa el DAG, que se genera en respuesta a la unión del antígeno a su receptor para el antígeno.

**Proteína de 70 kDa asociada a zeta (ZAP-70, del inglés *zeta-associated protein of 70 kD*)** Una tirosina cinasa citoplásmica, similar a Syk en los linfocitos B, que es crítica en los primeros acontecimientos transmisores de señales de la activación inducida por el antígeno del linfocito T. La ZAP-70 se une a tirosinas fosforiladas en las colas citoplásmicas de las cadenas $\zeta$ y CD3 del complejo TCR, y fosforila, a su vez, a proteínas adaptadoras que reclutan otros componentes de la cascada transmisora de señales.

**Proteínas de la familia del Bcl-2** Una familia de proteínas homólogas de las membranas mitocondrial y citoplásmica que regulan la apoptosis al influir en la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial. Los miembros de esta familia pueden ser proapoptósicos (como Bax, Bad y Bak) o antiapoptósicos (como Bcl-2 y Bcl-$X_L$).

**Proteínas G** Proteínas que se unen a nucleótidos guanilo y actúan como moléculas de intercambio al catalizar la reposición del difosfato de guanosina (GDP) unido por el trifosfato de guanosina (GTP). Las proteínas G con GTP unido pueden activar varias enzimas celulares en diferentes cascadas de transmisión de señales. Las proteínas triméricas que ligan el GTP se asocian a porciones citoplásmicas de muchos receptores de la superficie celular, como los receptores para las quimiocinas. Otras pequeñas proteínas G solubles, como Ras y Rac, las reclutan proteínas adaptadoras en vías de transmisión de señales.

**Protozoos** Microorganismos eucariotas unicelulares, muchos de los cuales son parásitos de seres humanos y provocan enfermedades. Ejemplos de protozoos patógenos son *Entamoeba histolytica*, que causa la disentería amebiana; *Plasmodium*, que causa el paludismo; y *Leishmania*, que causa la leishmaniosis. Los protozoos estimulan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Ha resultado difícil elaborar vacunas eficaces contra muchos de estos microorganismos.

**Provirus** Una copia de ADN del genoma de un retrovirus que se integra en el genoma de la célula del anfitrión y a partir de la cual se transcriben los genes víricos y se reproduce el genoma del virus. El provirus del VIH puede permanecer inactivo durante períodos largos y así representa una forma latente de infección por el VIH que no es accesible a la defensa inmunitaria.

**Prueba cruzada** Una prueba de cribado que se realiza para minimizar las posibilidades de que se produzcan reacciones transfusionales adversas o rechazos de injertos, en la que, en un paciente que necesita una transfusión sanguínea o un aloinjerto de órgano, se busca la presencia de anticuerpos preformados contra antígenos de la superficie de las células del donante (habitualmente antígenos de grupos sanguíneos o del MHC). La prueba consiste en mezclar el suero del receptor con leucocitos o eritrocitos procedentes de posibles donantes y analizar la aglutinación o lisis dependiente del complemento de las células.

**Pulpa blanca** La parte del bazo que se compone, sobre todo, de linfocitos, dispuestos en vainas linfáticas periarteriolares y folículos, y de otros leucocitos. El resto del bazo contiene sinusoides recubiertos de células fagocíticas y llenos de sangre, lo que se llama **pulpa roja.**

**Pulpa roja** Un compartimento anatómico y funcional del bazo compuesto de sinusoides vasculares, entre los cuales hay disperso un gran número de eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos y células plasmáticas. Los macrófagos de la pulpa roja eliminan de la sangre a los microbios, otras partículas extrañas y eritrocitos dañados.

**Quimiocinas** Una gran familia de citocinas de masa molecular baja con una estructura homóloga que estimulan la quimiotaxia del leucocito y regulan la migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos mediante la activación de las integrinas del leucocito, y mantienen la organización espacial de diferentes subgrupos de linfocitos y células presentadoras de antígenos dentro de los órganos linfáticos.

**Quimiotaxia** Movimiento de una célula dirigido por un gradiente de concentración químico. El movimiento de los leucocitos a diversos tejidos está dirigido a menudo por gradientes de citocinas de masa molecular baja, llamadas quimiocinas.

**Radioinmunoanálisis** Un método inmunológico muy sensible y específico que cuantifica la concentración de un antígeno en una solución y que se apoya en un anticuerpo marcado con radioactividad específico frente al antígeno. Suelen utilizarse dos anticuerpos específicos frente al antígeno. El primer anticuerpo no está marcado, pero se une a un soporte sólido, donde se une e inmoviliza al antígeno cuya concentración quiere determinarse. La cantidad del segundo anticuerpo marcado que se une al antígeno inmovilizado, determinado mediante detectores de la degradación radioactiva, es proporcional a la concentración del antígeno en la solución de prueba.

**Rapamicina** Un fármaco inmunosupresor (también llamado sirolimús) usado en la clínica para evitar el rechazo del aloinjerto. La rapamicina inhibe la activación de una proteína llamada diana molecular de la rapamicina (mTOR), que es una molécula transductora de señales clave en diversas vías metabólicas y del crecimiento celular, como las requeridas para la proliferación del linfocito T mediada por la interleucina 2.

**Ras** Un miembro de una familia de proteínas ligadoras del nucleótido guanina de 21 kDa con actividad GTPasa intrínseca que participa en muchas vías diferentes de transducción de la señal en diversos tipos celulares. Los genes *ras* mutados se asocian a una transformación neoplásica. En la activación del linfocito T, Ras se recluta en la membrana plasmática gracias a proteínas adaptadoras con tirosinas fosforiladas, donde es activado por los factores de intercambio GDP-GTP. GTP-Ras inicia entonces la cascada de la cinasa MAP, que lleva a la expresión del gen *fos* y al ensamblaje del factor de transcripción AP-1.

**Ratón desnudo** Una cepa de ratones que carece de desarrollo tímico y, por tanto, de linfocitos T, así como de folículos pilosos. Los ratones desnudos se han usado en experimentos para definir la función de los linfocitos T en la inmunidad y en la enfermedad.

**Ratón IDCG** Una cepa murina en la que faltan los linfocitos B y T debido a un bloqueo temprano en la maduración de los precursores de la médula ósea. Los ratones IDCG son portadores de una mutación en un componente de la proteína cinasa dependiente del ADN, necesaria para la reparación de las roturas del ADN bicatenario. La deficiencia de esta enzima da lugar a una unión anómala de los segmentos génicos de Ig y TCR durante la recombinación y, por tanto, a que no se expresen los receptores para el antígeno.

**Ratón transgénico** Un ratón que expresa un gen exógeno que se ha introducido en el genoma mediante la inyección de una secuencia específica de ADN en los pronúcleos de los óvulos de ratón fecundados. Los transgenes se introducen aleatoriamente en los puntos de rotura cromosómicos y se heredan después como rasgos mendelianos simples. Mediante el diseño de transgenes con secuencias reguladoras específicas de tejidos, pueden producirse ratones que expresen un gen particular solo en ciertos tejidos. Los ratones transgénicos se usan ampliamente en la investigación inmunológica para estudiar las funciones de varias citocinas, moléculas de superficie celular y moléculas intracelulares transmisoras de señales.

**Ratón transgénico respecto al receptor del linfocito T (TCR)** Un ratón de una cepa en que se ha realizado una manipulación genética para que exprese genes α y β del TCR que codifiquen una especificidad única y definida. Debido a la exclusión alélica de genes endógenos del TCR, la mayoría o todos los linfocitos T en un ratón transgénico respecto al TCR tienen la misma especificidad antigénica, lo que es una propiedad útil para diversas investigaciones.

**Ratones con genes inactivados** Un ratón con una anulación dirigida de uno o más genes que se crea mediante técnicas de recombinación homóloga. Los ratones con genes inactivados que carecen de genes funcionales que codifican citocinas, receptores de la superficie celular, moléculas transmisoras de señales y factores de transcripción han proporcionado información extensa sobre las funciones de estas moléculas en el sistema inmunitario.

**Reacción de Arthus** Una forma localizada de vasculitis experimental mediada por inmunocomplejos inducida por la inyección de un antígeno por vía subcutánea a un animal inmunizado antes o a un animal que ha recibido por vía intravenosa anticuerpos específicos frente a ese antígeno. Los anticuerpos circulantes se unen al antígeno inyectado y forman inmunocomplejos que se depositan en las paredes de las arterias pequeñas en el lugar de inyección y dan lugar a una vasculitis cutánea local con necrosis.

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*)** Un método rápido de copia y amplificación de secuencias específicas de ADN de hasta 1 kb de longitud que se utiliza ampliamente como técnica preparatoria y analítica en todas las ramas de la biología molecular. El método se apoya en el uso de oligonucleótidos cortos cebadores complementarios a secuencias situadas en los extremos del ADN que se quiere amplificar y consiste en ciclos repetidos de fundido, templado y síntesis de ADN.

**Reacción de fase tardía** Un componente de la reacción de hipersensibilidad inmediata que surge 2 a 4 h después de la desgranulación del mastocito y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos. Los brotes repetidos de esta reacción inflamatoria de fase tardía pueden causar una lesión tisular.

**Reacción de habón y eritema** Tumefacción y enrojecimiento locales en la piel en la zona de una reacción de hipersensibilidad inmediata. El habón refleja el aumento de la permeabilidad vascular y el enrojecimiento se debe al aumento del flujo sanguíneo local, y los dos cambios se deben a mediadores como la histamina liberada de los mastocitos dérmicos activados.

**Reacción de mezcla de leucocitos (MLR, del inglés *mixed leukocyte reaction*)** Una reacción en el laboratorio de linfocitos T alorreactivos de un sujeto contra antígenos del MHC presentes en las células sanguíneas de otro sujeto. La MLR conlleva la proliferación de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ y la secreción de citocinas por su parte.

**Reacción de Shwartzman** Un modelo experimental de los efectos patológicos del LPS bacteriano y del TNF en el que se administran dos inyecciones intravenosas de LPS a un conejo separadas 24 h. Después de la segunda inyección, el conejo sufre una coagulación intravascular diseminada y se forman tapones de neutrófilos y plaquetas en los vasos sanguíneos pequeños.

**Reacciones transfusionales** Una reacción inmunitaria contra hemoderivados transfundidos, mediada habitualmente por anticuerpos preformados en el receptor que se unen a antígenos de las células sanguíneas del donante, como los antígenos del grupo sanguíneo ABO o los antígenos por histocompatibilidad. Las reacciones transfusionales provocan una lisis intravascular de eritrocitos y, en los casos graves, lesiones renales, fiebre, choque y coagulación intravascular diseminada.

**Reactantes de fase aguda** Proteínas, la mayoría sintetizadas en el hígado en respuesta a las citocinas inflamatorias, como la IL-6 y la IL.1, cuyas concentraciones plasmáticas aumentan poco después de la infección como parte del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica. Ejemplos de ellos son la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el amiloide A sérico. Los reactantes de fase aguda desempeñan varias funciones en la respuesta inmunitaria innata a los microbios.

**Reagina** Anticuerpo IgE que media una reacción de hipersensibilidad inmediata.

**Receptor de alojamiento** Las moléculas de adhesión expresadas en la superficie de los linfocitos responsables de diferentes vías de recirculación del linfocito y del alojamiento tisular. Los receptores de alojamientos se unen a ligandos (adresinas) expresados en las células endoteliales en lechos vasculares particulares.

**Receptor para el complemento del tipo 1 (CR1)** Un receptor de afinidad alta para los fragmentos C3b y C4b del complemento. Los fagocitos usan el CR1 para mediar la interiorización de las partículas cubiertas de C3b o C4b. El CR1 situado en los eritrocitos sirve para eliminar los inmunocomplejos de la circulación. El CR1 también es un regulador de la activación del complemento.

**Receptor para el complemento del tipo 2 (CR2)** Un receptor expresado en los linfocitos B y en las células dendríticas foliculares que se une a los fragmentos proteolíticos de la proteína C3 del complemento, incluidos el C3d, el C3dg y el iC3b. El CR2 funciona estimulando las respuestas inmunitarias humorales mediante la activación del linfocito

B por el antígeno y promoviendo el atrapamiento de complejos antígeno-anticuerpo en los centros germinales. El CR2 es también el receptor para el virus de Epstein-Barr.

**Receptor para el Fc** Un receptor de la superficie celular específico frente a la región constante carboxilo terminal de una molécula de Ig. Los receptores para el Fc suelen ser complejos proteínicos con múltiples cadenas que abarcan componentes productores de señales y componentes que se unen a la Ig. Hay varios tipos de receptores para el Fc, como los específicos frente a los diferentes isotipos IgG, IgE e IgA. Los receptores para el Fc median muchas de las funciones efectoras celulares dependientes de anticuerpos, como la fagocitosis de antígenos unidos a anticuerpos, la activación de mastocitos inducida por antígenos y la focalización y activación de los linfocitos NK.

**Receptor para el Fcγ (FcγR)** Un receptor de la superficie celular específico frente a la porción carboxilo terminal de la región constante de las moléculas de IgG. Hay varios tipos diferentes de receptores para el Fcγ, como el FcγRI de afinidad alta que media la fagocitosis realizada por los macrófagos y los neutrófilos, el FcγRIIB de afinidad baja que transmite señales inhibidoras en los linfocitos B, y el FcγRIIIA de afinidad baja que media la focalización y activación de los linfocitos NK.

**Receptor del linfocito T (TCR, del inglés *T cell receptor*)** El receptor para el antígeno distribuido de forma clonal en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ que reconoce complejos de péptidos extraños unidos a moléculas propias del MHC en la superficie de la APC. La forma más frecuente del TCR se compone de un heterodímero de dos cadenas polipeptídicas membranarias unidas por enlaces disulfuro, designadas α y β, cada una con un dominio variable (V) N terminal del tipo Ig, un dominio constante (C) del tipo Ig, una región hidrófoba transmembranaria y una región corta citoplásmica. (Otro tipo menos frecuente de TCR, compuesto de las cadenas γ y δ, se encuentra en un pequeño subgrupo de linfocitos T y reconoce diferentes formas del antígeno.)

**Receptor del linfocito T αβ (TCR αβ)** La forma más frecuente de TCR, expresado en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. El TCR αβ reconoce al antígeno peptídico unido a una molécula del MHC. Las cadenas α y β contienen regiones muy variables (V), que forman juntas la zona de unión al antígeno, así como regiones constantes (C). Las regiones V y C del TCR tienen una estructura homóloga a las regiones V y C de las moléculas de Ig.

**Receptor del linfocito T γδ (TCR γδ)** Una forma de TCR que es distinta del TCR αβ, más frecuente, y que se expresa en un subgrupo de linfocitos T que se encuentran, sobre todo, en los tejidos epiteliales barrera. Aunque el TCR γδ tiene una estructura similar al TCR αβ, las formas de antígeno reconocidas por el TCR γδ se conocen poco; no reconocen complejos peptídicos unidos a moléculas polimórficas del MHC.

**Receptor para la manosa** Un receptor ligador de glúcidos (lectina) expresado por los macrófagos que se une a las manosas y fucosas situadas en las paredes microbianas y que media la fagocitosis de los microorganismos.

**Receptor neonatal para el Fc (FcRn)** Un receptor específico para la Fc de la IgG que media el transporte de IgG materna a través de la placenta y el epitelio intestinal neonatal y, en adultos, promueve la semivida larga de las moléculas de IgG en la sangre protegiéndolas de ser catabolizadas por los fagocitos o las células endoteliales.

**Receptor poli-Ig** Un receptor para el Fc expresado por las células epiteliales de las mucosas que media el transporte de IgA e IgM a través de las células epiteliales hacia la luz intestinal.

**Receptores basurero** Una familia de receptores de la superficie celular expresados en los macrófagos, definidos en un principio como receptores que mediaban la endocitosis de partículas lipoproteínicas de densidad baja oxidadas o acetiladas, pero que también se unen a diversos microbios y median su fagocitosis.

**Receptores inmunoglobulínicos del linfocito citolítico natural (KIR, del inglés *killer Ig-like receptors*)** Receptores de la superfamilia de las Ig expresados por los linfocitos NK que reconocen diferente alelos de las moléculas del HLA-A, HLA-B y HLA-C. Algunos KIR tienen componentes transmisores de señales con ITIM en sus colas citoplásmicas que producen señales inhibidoras para inactivar a los linfocitos NK. Algunos miembros de la familia KIR tienen colas citoplásmicas cortas sin ITIM, pero se asocian a otros polipéptidos que contienen ITAM y funcionan como receptores activadores.

**Receptores mortales** Los receptores de la membrana plasmática expresados en varios tipos de células que, tras unirse a sus ligandos, transducen señales que llevan al reclutamiento de la proteína asociada a Fas con la proteína adaptadora de dominio mortal (FADD), que activa a la caspasa 8, llevan a la muerte celular apoptósica. Todos los receptores mortales, incluidos FAS, TRAIL y TNFR, pertenecen a la superfamilia de receptores para el TNF.

**Receptores para quimiocinas** Los receptores de la superficie celular para quimiocinas que transmiten señales que estimulan la migración de los leucocitos. Hay al menos 19 receptores para quimiocinas diferentes en los mamíferos, cada uno de los cuales se une a un grupo diferente de quimiocinas; todos son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G de siete hélices α transmembranarias.

**Receptores de reconocimiento del patrón** Receptores productores de señales del sistema inmunitario innato que reconocen PAMP y DAMP y con ello activan respuestas inmunitarias innatas. Ejemplos de ellos son los receptores del tipo *toll* (TLR) y los receptores del tipo NOD (NLR).

**Receptores del tipo NOD (NLR, del inglés *NOD-like receptors*)** Una familia de proteínas citosólicas con múltiples dominios que detectan PAMP y DAMP citoplásmicos y reclutan otras proteínas para formar complejos transmisores de señales que promueven la inflamación.

**Receptores del tipo RIG (RLR, del inglés *RIG-like receptors*)** Receptores citosólicos del sistema inmunitario innato que reconocen el ARN vírico e inducen la producción de interferones del tipo I. Los dos RLR mejor caracterizados son RIG-I (gen I inducible por el ácido retinoico) y MDA5 (gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma).

**Receptores del tipo *toll*** Una familia de receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato, expresados en la superficie y en los endosomas de muchos tipos celulares, que reconocen estructuras microbianas como la endotoxina y el ARN vírico, y transmiten señales que llevan a la expresión de genes inflamatorios y antivíricos.

**Recirculación del linfocito** El movimiento continuo de los linfocitos vírgenes a través del torrente sanguíneo y de los órganos linfáticos secundarios, y de vuelta a la sangre.

**Recombinación de cambio** El mecanismo molecular que subyace al cambio de isotipo de Ig en el que el segmento génico VDJ reordenado en un linfocito B productor de anticuerpos se recombina con un gen C situado en sentido 3', y se eliminan el gen o genes C interpuestos. La recombinación del ADN en la recombinación para el cambio la desencadenan el CD40 y las citocinas, y afecta a secuencias de nucleótidos llamadas regiones de cambio localizadas en los intrones en el extremo 5' de cada *locus* $C_H$.

**Recombinación somática** El proceso de recombinación del ADN mediante el cual se forman los genes funcionales que codifican las regiones variables de los receptores para el antígeno durante el desarrollo del linfocito. Un grupo relativamente limitado de secuencias de ADN heredadas o en línea germinal inicialmente separadas se acercan gracias a la eliminación enzimática de secuencias intermedias y su religación. Este proceso se produce solo en los linfocitos B o T en desarrollo, y está mediado por las proteínas RAG-1 y RAG-2. Se llama también recombinación V(D)J o reordenamiento somático.

**Rechazo agudo** Una forma de rechazo del injerto en la que hay lesiones vasculares y parenquimatosas mediadas por los linfocitos T, los macrófagos y los anticuerpos que ocurre habitualmente días o semanas después del trasplante, pero que puede aparecer después si la inmunosupresión farmacológica es insuficiente.

**Rechazo crónico** Una forma de rechazo del aloinjerto caracterizada por fibrosis con pérdida de las estructuras orgánicas normales que se produce durante un período prolongado. En muchos casos, el principal acontecimiento patológico en el rechazo crónico es la oclusión arterial del injerto, que se debe a la proliferación de células musculares lisas de la íntima y se llama arterioesclerosis del injerto.



**Rechazo hiperagudo** Una forma de rechazo de aloinjerto o xenoinjerto que comienza a los pocos minutos a horas del trasplante y se caracteriza por la oclusión trombótica de los vasos del injerto. El rechazo hiperagudo está mediado por anticuerpos preexistentes en la circulación del anfitrión que se unen a antígenos endoteliales del donante, como los antígenos de grupo sanguíneo o las moléculas del MHC, y activan el sistema del complemento.

**Rechazo del injerto** Una respuesta inmunitaria específica frente a un órgano o tejido injertado que lleva a la inflamación, la lesión y, posiblemente, el fracaso del injerto.

**Rechazo de primer grupo** Rechazo del aloinjerto en un sujeto que no ha recibido antes ningún injerto ni se ha visto expuesto de ninguna otra forma a aloantígenos tisulares del mismo donante. El rechazo de primer grupo aparece habitualmente a los 7 a 14 días.

**Rechazo de segundo grupo** Rechazo del aloinjerto en un sujeto sensibilizado antes a aloantígenos tisulares del donante debido a que ha recibido otro injerto o transfusión de ese donante. Al contrario que el rechazo de segundo grupo, que aparece en un sujeto que no se había sensibilizado antes a los aloantígenos del donante, el rechazo de segundo grupo es rápido y aparece en 3 a 7 días como resultado de la memoria inmunitaria.

**Región bisagra** Una región de las cadenas pesadas de Ig entre los dos primeros dominios constantes que puede asumir múltiples configuraciones, lo que imparte flexibilidad a la orientación de los lugares de unión al antígeno. Debido a la región bisagra, una molécula de anticuerpo puede unirse simultáneamente a dos epítopos que estén en cualquier lugar dentro de una cierta distancia.

**Región constante (C)** La porción de las cadenas polipeptídicas de Ig o TCR cuya secuencia no varía en diferentes clones y no participa en la unión al antígeno.

**Región determinante de la complementariedad (CDR, del inglés *complementarity-determining region*)** Segmentos cortos de las proteínas Ig y TCR que contienen la mayoría de las diferencias de secuencia entre los diferentes anticuerpos o TCR y que entran en contacto con el antígeno; también se llaman **regiones hipervariables.** Hay tres CDR en el dominio variable de cada cadena polipeptídica de receptor para el antígeno y seis CDR en una molécula de Ig o TCR intacta. Estos segmentos hipervariables asumen estructuras en forma de asa que forman juntas una superficie complementaria a la estructura tridimensional del antígeno unido.

**Región variable** La región N terminal extracelular de una cadena pesada o ligera de Ig o de la cadena α, β, γ o δ del TCR que contiene una secuencia variable de aminoácidos que difieren entre cada clon de linfocitos y que son responsables de la especificidad por el antígeno. Las secuencias variables de unión al antígeno se localizan en estructuras en asa extendidas o segmentos hipervariables.

**Regulador autoinmune (AIRE, del inglés *autoimmune regulator*)** Una proteína que estimula la expresión de antígenos proteínicos de los tejidos periféricos en las células epiteliales medulares tímicas. Las mutaciones en el gen *AIRE* en los seres humanos y los ratones llevan a una enfermedad autoinmune específica de tejidos, debido a la expresión defectuosa de antígenos tisulares en el timo y a la imposibilidad de eliminar a los linfocitos T específicos frente a estos antígenos.

**Repertorio de anticuerpos** El grupo de diferentes especificidades de anticuerpos que expresa un sujeto.

**Repertorio de linfocitos** El grupo completo de receptores para el antígeno y, por tanto, de especificidades frente al antígeno que expresan los linfocitos B y T de un sujeto.

**Respuesta de fase aguda** El aumento de las concentraciones plasmáticas de varias proteínas, llamadas reactantes de fase aguda, que se produce como parte de la respuesta inmunitaria innata temprana a las infecciones.

**Respuesta inmunitaria** Una respuesta colectiva y coordinada a la introducción de sustancias extrañas en un sujeto mediada por las células y moléculas del sistema inmunitario.

**Respuesta inmunitaria primaria** Una respuesta inmunitaria adaptativa que se produce después de la primera exposición de un sujeto a un antígeno extraño. Las respuestas primarias se caracterizan por una cinética relativamente lenta y de pequeña magnitud comparada con la de las respuestas que se producen después de una segunda o posterior exposición.

**Respuesta inmunitaria secundaria** Una respuesta inmunitaria adaptativa que se produce ante la segunda exposición a un antígeno. Una respuesta secundaria se caracteriza por una cinética más rápida y una magnitud mayor que la respuesta inmunitaria primaria, que se produce ante la primera exposición.

**Restricción por el MHC** La característica de los linfocitos T de reconocer solo un antígeno peptídico extraño cuando está unido a una forma alélica particular de una molécula del MHC.

**Restricción por el MHC propio** La limitación (o restricción) de los linfocitos T al reconocimiento de antígenos mostrados por las moléculas del MHC que el linfocito T encuentra durante su maduración en el timo (y que de este modo considera como propias).

**Retroalimentación por anticuerpos** La reducción de la producción de anticuerpos por los anticuerpos IgG secretados que tiene lugar cuando los complejos antígeno-anticuerpo se unen simultáneamente a la Ig y un tipo de receptor para el Fcγ (FcγRIIb). membranarios de los linfocitos B. En estas condiciones, la cola citoplásmica del FcγRIIb transmite señales inhibitorias dentro del linfocito B.

**RORγT (receptor huérfano γ T relacionado con retinoide)** Un factor de transcripción expresado en los linfocitos $T_H17$ y en las células linfocíticas innatas de tipo 3, y necesario para su diferenciación.

**Sarcoma de Kaposi** Un tumor maligno de las células vasculares que surge con frecuencia en los pacientes con sida. El sarcoma de Kaposi se asocia a la infección por el virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano 8).

**Secuencias señal de la recombinación** Secuencias de ADN específicas que se encuentran adyacentes a los segmentos V, D y J de los *loci* del receptor para el antígeno y que son reconocidas por el complejo RAG-1/RAG-2 durante la recombinación V(D)J. Las secuencias de reconocimiento consisten en series muy conservadas de siete nucleótidos, llamadas heptámeros, localizadas adyacentes a la secuencia codificadora V, D o J, seguida de un espaciador de exactamente 12 o 23 nucleótidos no conservador y una secuencia muy conservada de nueve nucleótidos, llamada nonámero.



**Segmentos de diversidad (D)** Secuencias codificadoras cortas entre los segmentos génicos variables (V) y constantes (C) en los *loci* de la cadena pesada de la Ig y las cadenas β y γ del TCR, que, junto con los segmentos J, se recombinan con segmentos V durante el desarrollo del linfocito. El ADN del VDJ recombinado resultante codifica los extremos carboxilo terminales de las regiones V del receptor para el antígeno, incluida la tercera región hipervariable (CDR). El uso aleatorio de segmentos D contribuye a la diversidad del repertorio de receptores para el antígeno.

**Segmentos génicos C (región constante)** Secuencias de ADN en los *loci* de Ig y del TCR que codifican porciones no variables de las cadenas pesadas y ligeras de Ig y de las cadenas α, β, γ y δ del TCR.

**Segmentos génicos V** Una secuencia de ADN que codifica el dominio variable de una cadena pesada o cadena ligera de Ig o de una cadena α, β, γ o δ del TCR. Cada *locus* del receptor para el antígeno contiene muchos segmentos génicos V diferentes, y cualquiera de ellos puede recombinarse con segmentos D o J situados en sentido 3′ durante la maduración del linfocito para formar genes funcionales del receptor para el antígeno.

**Segmentos de unión (J, del inglés *joining*)** Secuencias codificadoras cortas, situadas entre los segmentos génicos variables (V) y constantes (C) en todos los *loci* de Ig y TCR, que, junto con los segmentos D, se recombinan con segmentos V durante el desarrollo del linfocito. El ADN del VDJ recombinado resultante codifica los extremos carboxilo terminales de las regiones V del receptor para el antígeno, incluidas las terceras regiones hipervariables (CDR). El uso aleatorio de diferentes segmentos J contribuye a la diversidad del repertorio de receptores para el antígeno.

**Selección negativa** El proceso por el cual se elimina a los linfocitos en desarrollo que expresan receptores frente a autoantígenos, lo que contribuye al mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio. Se conoce mejor la selección negativa de los linfocitos T en desarrollo (timocitos), e implica la unión con avidez alta de un timocito a moléculas propias del MHC con péptidos unidos a APC tímicas, lo que lleva a la muerte apoptósica del timocito.

**Selección positiva** El proceso por el cual se rescata de la muerte celular programada en el timo a los linfocitos T en desarrollo (timocitos), cuyos TCR se unen a moléculas propias del MHC, mientras que los timocitos cuyos receptores no reconocen moléculas propias del MHC mueren por defecto. La selección positiva asegura que los linfocitos T maduros estén restringidos por el MHC propio y que los linfocitos T $CD8^+$ sean específicos frente a complejos de péptidos con moléculas de la clase I del MHC y los linfocitos T $CD4^+$ frente a complejos de péptidos con moléculas de la clase II del MHC.

**Selectina** Una cualquiera de las tres proteínas ligadoras de glúcidos estrechamente relacionadas que media la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. Cada molécula de selectina es una glucoproteína transmembranaria de una cadena con una estructura modular similar, incluido un dominio lectina extracelular dependiente del calcio. Las selectinas son la selectina L (CD62L), expresada en los leucocitos; la selectina P (CD62P), expresada en las plaquetas y el endotelio activado; y la selectina E (CD62E), expresada en el endotelio activado.

**Seroconversión** La producción de anticuerpos detectables en el suero específicos frente a un microorganismo durante el curso de una infección o en respuesta a la inmunización.

**Serología** El estudio de los anticuerpos de la sangre (suero) y sus reacciones con los antígenos. El término *serología* se utiliza, a menudo, para referirse al diagnóstico de enfermedades infecciosas mediante la detección de anticuerpos específicos frente a los microbios en el suero.

**Serotipo** Un subgrupo distinto desde una perspectiva antigénica de una especie de un microorganismo infeccioso que se distingue de otros subgrupos mediante pruebas serológicas (es decir, anticuerpos séricos). Las respuestas inmunitarias humorales a un serotipo de microbios (p. ej., el virus de la gripe) pueden no ser protectoras contra otro serotipo.

**Síndrome de Chédiak-Higashi** Una rara enfermedad por inmunodeficiencia autosómica recesiva causada por un defecto en los gránulos citoplásmicos de varios tipos celulares que afecta a los lisosomas de los neutrófilos y los macrófagos, así como a los gránulos de los CTL y los linfocitos NK. Los pacientes muestran una menor resistencia a la infección por bacterias piógenas.

**Síndrome de DiGeorge** Una deficiencia selectiva del linfocito T causada por una malformación congénita que da lugar a un desarrollo defectuoso del timo, las glándulas paratiroides y otras estructuras que surgen de la tercera y cuarta bolsas faríngeas.

**Síndrome de hipergammaglobulinemia ligada al cromosoma X** Una rara enfermedad por inmunodeficiencia causada por mutaciones en el gen del ligando para el CD40 y caracterizada por el fracaso en el cambio de isotipo de cadena pesada en el linfocito B y en la inmunidad celular. Los pacientes sufren infecciones bacterianas piógenas y protozoarias.

**Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)** Una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se caracteriza por la pérdida de los linfocitos T $CD4^+$, lo que lleva a un defecto profundo en la inmunidad celular. El sida se manifiesta por infecciones oportunistas, tumores malignos, emaciación y encefalopatía.

**Síndrome del linfocito desnudo** Una enfermedad por inmunodeficiencia caracterizada por la falta de expresión de moléculas de la clase II del MHC que lleva a defectos en la presentación del antígeno y de la inmunidad celular. La enfermedad se debe a mutaciones en los genes que codifican factores que regulan la transcripción del gen de la clase II del MHC.

**Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, del inglés *systemic inflammatory response syndrome*)** Los cambios sistémicos observados en los pacientes que tienen infecciones bacterianas diseminadas. En su forma leve, el SIRS consiste en neutrofilia, fiebre y un aumento de los reactantes de fase aguda en el plasma. Estos cambios los estimulan productos bacterianos como el LPS y están mediados por citocinas del sistema inmunitario innato. En los casos graves, el SIRS puede incluir la coagulación intravascular diseminada, el síndrome de la dificultad respiratoria del adulto y el choque séptico.

**Síndrome del choque tóxico** Una enfermedad aguda caracterizada por choque, exfoliación cutánea, conjuntivitis y diarrea que se asocia al uso de tampones y se debe a un superantígeno de *Staphylococcus aureus*.

**Síndrome de Wiskott-Aldrich** Una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por eccema, trombocitopenia (reducción de las plaquetas sanguíneas) e inmunodeficiencia que se manifiesta por una propensión a las infecciones bacterianas. El gen defectuoso codifica una proteína citosólica implicada en las cascadas de transmisión de señales y en la regulación del citoesqueleto de actina.

**Singénico** Con la misma composición génica. Todos los animales de una cepa endogámica y los gemelos homocigóticos son singénicos.

**Sistema inmunitario** Las moléculas, las células, los tejidos y los órganos que actúan en conjunto para proporcionar inmunidad o protección contra microorganismos extraños.

**Sistema inmunitario cutáneo** Componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo que se encuentran en la piel y actúan juntos de una forma especializada para detectar y responder a microorganismos patógenos en la piel y mantener la homeostasis con los microbios comensales. Los componentes del sistema inmunitario cutáneo son los queratinocitos, las células de Langerhans, las células dendríticas dérmicas, los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos dérmicos.

**Sistema inmunitario de las mucosas** Una parte del sistema inmunitario que responde y protege frente a los microbios que entran el cuerpo a través de superficies mucosas, como las vías digestiva y respiratoria, pero que también mantiene la tolerancia frente a microorganismos comensales que viven fuera del epitelio de la mucosa. El sistema inmunitario de las mucosas está compuesto de tejido linfático organizado asociado a las mucosas, como las placas de Peyer, así como células que se distribuyen de forma difusa por la lámina propia.

**Sistema linfático** Un sistema de vasos distribuido por todo el cuerpo que recoge un líquido tisular llamado linfa, derivado originalmente de la sangre, y lo devuelve, a través del conducto torácico, a la circulación. Hay ganglios linfáticos interpuestos a lo largo de estos vasos que atrapan y retienen antígenos presentes en la linfa.

**Suero** El líquido libre de células que permanece cuando la sangre o el plasma forman un coágulo. Los anticuerpos sanguíneos se encuentran en la fracción sérica.

**Superantígenos** Proteínas que se unen a todos los linfocitos T de un sujeto que expresan un grupo o familia particular de genes $V_\beta$ del TCR y los activan. Los superantígenos se presentan a los linfocitos T a través de la unión a regiones no polimórficas de las moléculas de la clase II del MHC situadas en las APC e interactúan con regiones conservadas de los dominios $V_\beta$ del TCR. Varias enterotoxinas estafilocócicas son superantígenos. Su importancia radica en su capacidad para activar muchos linfocitos T, lo que da lugar a la producción de grandes cantidades de citocinas y a un síndrome clínico parecido al choque séptico.

**Superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF, del inglés *tumor necrosis factor superfamily*)** Una gran familia de proteínas transmembranarias con homología estructural que regulan diversas funciones en las células que responden a ellas, como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la expresión de genes inflamatorios. Los miembros de la TNFSF suelen formar homotrímeros, bien dentro de la membrana plasmática o tras su liberación proteolítica de la membrana, y se unen a moléculas de la superfamilia homotrimérica del receptor para el TNF (TNFRSF), que después inician diversas vías de transmisión de señales (v. apéndice II).

**Superfamilia de las inmunoglobulinas** Una gran familia de proteínas que contienen una estructura globular llamada dominio de Ig o pliegue de Ig, descrita inicialmente en los anticuerpos. Muchas proteínas importantes del sistema inmunitario, como los anticuerpos, el TCR, las moléculas del MHC, el CD4 y el CD8, son miembros de esta superfamilia.

**Superfamilia del receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFRSF, del inglés *tumor necrosis factor receptor superfamily*)** Una gran familia de proteínas transmembranarias con homología estructural que se unen a las proteínas TNFSF y generan señales que regulan la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la expresión de genes inflamatorios (v. apéndice II).

**Sustituto de cadena ligera** Dos proteínas no variables que se asocian a las cadenas pesadas $\mu$ de Ig en los prelinfocitos B para formar el prerreceptor del linfocito B. Los dos sustitutos de cadenas ligeras son la proteína V pre-B, que es homóloga al dominio V de la cadena ligera, y $\lambda 5$, que se une de forma covalente a la cadena pesada $\mu$ mediante un enlace disulfuro.

**Syk** Una tirosina cinasa citoplásmica, similar a ZAP-70 en los linfocitos T, que es fundamental para los primeros pasos de la transmisión de señales en la activación del linfocito B inducida por el antígeno. Syk se une a tirosinas fosforiladas en las colas citoplásmicas de las cadenas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ del complejo BCR y fosforila, a su vez, a proteínas adaptadoras que reclutan otros componentes de la cascada de señales.

**T-bet** Un factor de transcripción de la familia de T-box que promueve la diferenciación de los linfocitos $T_H1$ a partir de los linfocitos T vírgenes.

**Técnica de la inmunoperoxidasa** Una técnica inmunohistoquímica frecuente en la que se usa un anticuerpo acoplado a peroxidasa de rábano para identificar la presencia de

un antígeno en una sección tisular. La enzima peroxidasa convierte un sustrato incoloro en un producto marrón insoluble que puede verse con microscopia óptica.

**Tejido linfático asociado al intestino (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*)** Grupos de linfocitos y APC dentro de la mucosa del tubo digestivo donde se inician las respuestas inmunitarias adaptativas a la flora microbiana intestinal y a los antígenos ingeridos (v. también **tejido linfático asociado a mucosas**).

**Tejido linfático asociado a mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*)** Grupos de linfocitos, células dendríticas y otros tipos celulares dentro de la mucosa de los tubos digestivo y respiratorio, que son lugares de respuestas inmunitarias adaptativas a los antígenos. El tejido linfático asociado a las mucosas contiene linfocitos intraepiteliales, sobre todo linfocitos T y grupos organizados de linfocitos, a menudo ricos en linfocitos B, por debajo del epitelio mucoso, como las placas de Peyer en el intestino o las amígdalas en la faringe.

**Tetrámero de MHC** Un reactivo usado para identificar y enumerar linfocitos T que reconozcan específicamente un complejo MHC-péptido particular. El reactivo consiste en cuatro moléculas recombinantes biotiniladas del MHC (habitualmente de la clase I) unidas a una molécula de avidina marcada con un fluorocromo y cargadas con un péptido. Los linfocitos T que se unen al tetrámero de MHC pueden detectarse mediante citometría de flujo.

**Timo** Un órgano bilobulado situado en la región anterior del mediastino que es el lugar de maduración de los linfocitos T a partir de precursores derivados de la médula ósea. El tejido tímico se divide en una corteza externa y una médula interna, y contiene células epiteliales estromales tímicas, macrófagos, células dendríticas y numerosos precursores de linfocitos T (timocitos) en diversos estadios de maduración.

**Timocito** Un precursor de un linfocito T maduro presente en el timo.

**Timocito con doble negatividad** Un subgrupo de linfocitos T en desarrollo del timo (timocitos) que no expresan CD4 ni CD8. La mayoría de los timocitos con doble negatividad están en una fase de desarrollo temprana y no expresan receptores para el antígeno. Más tarde expresarán el CD4 y el CD8 durante el estadio intermedio de doble positividad antes de que maduren a los linfocitos T con una sola positividad que expresan solo el CD4 o el CD8.

**Timocito con doble positividad** Un subgrupo de linfocitos T en desarrollo del timo (timocitos) que expresan CD4 y CD8 y están en una fase intermedia del desarrollo. Los timocitos con doble positividad también expresan el TCR, están sujetos a procesos de selección y maduran hacia linfocitos T de una sola positividad, que expresan solo CD4 o CD8.

**Timocito con una sola positividad** Un precursor de un linfocito T en maduración del timo que expresa moléculas CD4 o CD8, pero no ambas. Los timocitos con una sola positividad se encuentran, sobre todo, en la médula y han madurado a partir del estadio de doble positividad, durante el cual los timocitos expresan las moléculas CD4 y CD8.

**Tipificación tisular** La determinación de alelos particulares del MHC expresados por un sujeto con el fin de emparejar donantes y receptores de aloinjertos. La tipificación tisular, también llamada tipificación del HLA, se realiza habitualmente mediante secuenciación molecular (con PCR) de alelos del HLA o métodos serológicos (lisis de células de un sujeto con grupos de anticuerpos anti-HLA).

**Tirosina cinasa de Bruton (Btk)** Una tirosina cinasa de la familia del Tec que es esencial en la maduración del linfocito B. Las mutaciones en el gen que codifica Btk causan la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, una enfermedad caracterizada por la falta de maduración de los linfocitos B más allá del estadio pre-B.

**Tirosina cinasas, proteínas (PTK)** Enzimas que median la fosforilación de tirosinas en las proteínas y así promueven las interacciones entre proteínas dependientes de la fosfotirosina. Las PTK participan en numerosas vías de transducción de la señal en las células del sistema inmunitario.

**Tolerancia** Falta de capacidad de respuesta del sistema inmunitario adaptativo a los antígenos, como resultado de la inactivación o muerte de linfocitos específicos frente al antígeno, inducida por la exposición a los antígenos. La tolerancia a los antígenos propios es una característica normal del sistema inmunitario adaptativo, pero la tolerancia a los antígenos extraños puede inducirse en ciertas condiciones de exposición al antígeno.

**Tolerancia central** Una forma de tolerancia frente a lo propio inducida en los órganos linfáticos generadores (centrales), que es consecuencia del reconocimiento por los linfocitos inmaduros autorreactivos de antígenos propios y su posterior dirección a la muerte o inactivación. La tolerancia central impide la salida de linfocitos con receptores de afinidad alta frente a antígenos propios que se expresan en la médula ósea o el timo.

**Tolerancia frente a lo propio** Falta de respuesta del sistema inmunitario adaptativo a los antígenos propios, en gran medida como resultado de la inactivación o muerte de los linfocitos autorreactivos inducida por la exposición a estos antígenos. La tolerancia frente a lo propio es una característica cardinal del sistema inmunitario normal, y el fracaso de la tolerancia frente a lo propio lleva a las enfermedades autoinmunes.

**Tolerancia oral** La supresión de las respuestas inmunitarias sistémicas humorales y celulares a un antígeno después de la administración oral de ese antígeno como resultado de la anergia de los linfocitos T específicos frente al antígeno o de la producción de citocinas inmunosupresoras como el factor de crecimiento transformador β. La tolerancia oral es un posible mecanismo de prevención de las respuestas inmunitarias frente a los antígenos alimentarios y las bacterias que residen normalmente como comensales en la luz intestinal.

**Tolerancia periférica** Falta de respuesta a los antígenos propios presentes en los tejidos periféricos y no habitualmente en los órganos linfáticos generadores. La tolerancia periférica la induce el reconocimiento de antígenos sin las cantidades adecuadas de coestimuladores necesarias para la activación del linfocito o el estímulo persistente y repetido de estos antígenos propios.

**Tolerógeno** Un antígeno que induce la tolerancia inmunitaria, al contrario de un inmunógeno, que induce una respuesta inmunitaria. Muchos antígenos pueden ser tolerógenos o inmunógenos, dependiendo de cómo se administren. Las formas tolerógenas de los antígenos incluyen grandes dosis de proteínas administradas sin adyuvantes y de antígenos administrados por vía oral.

**Transcriptasa inversa** Una enzima codificada por retrovirus, como el VIH, que sintetiza una copia de ADN del genoma vírico a partir de la plantilla de genoma de ARN. La trans-

criptasa inversa purificada se utiliza ampliamente en la investigación en biología molecular para clonar ADN complementarios que codifiquen un gen de interés a partir del ARN mensajero. Los inhibidores de la transcriptasa inversa se utilizan como fármacos para tratar la infección por el VIH-1.

**Transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT, del inglés *signal transducer and activator of transcription*)** Un miembro de una familia de proteínas que funcionan como moléculas transmisoras de señales y factores de transcripción en respuesta a la unión de las citocinas a sus receptores de los tipos I y II. Los STAT existen como monómeros inactivos en el citosol de las células y son reclutados en las colas citoplásmicas de los receptores para citocinas entrecruzados, donde las JAK fosforilan sus tirosinas. Las proteínas STAT fosforiladas se dimerizan y pasan al núcleo, donde se unen a secuencias específicas en las regiones promotoras de varios genes y estimulan su transcripción. Diferentes citocinas activan diferentes STAT.

**Transferencia adoptiva** El proceso de transferencia de células de un sujeto a otro o de vuelta al mismo sujeto tras la expansión y activación *in vitro*. La transferencia adoptiva se utiliza en la investigación para definir la función de una población celular particular (p. ej., linfocitos T) en una respuesta inmunitaria. En la clínica, la transferencia adoptiva de linfocitos T reactivos contra el tumor y células dendríticas presentadoras de antígenos tumorales se usa en el tratamiento experimental del cáncer. Se están realizando ensayos de transferencia adoptiva de linfocitos T reguladores.



**Transfusión** El trasplante de células sanguíneas circulantes, plaquetas o plasma de un sujeto a otro. Las transfusiones se realizan para tratar la pérdida de sangre por hemorragia o para tratar una deficiencia de uno o más tipos celulares sanguíneos debida a una producción inadecuada o una destrucción excesiva.

**Translocación cromosómica** Una anomalía cromosómica en la que un segmento de un cromosoma se transfiere a otro. Muchas enfermedades malignas de los linfocitos se asocian a translocaciones cromosómicas en que intervienen *loci* de Ig o TCR, y un segmento cromosómico que contiene un oncogén celular.

**Transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP, del inglés *transporter associated with antigen processing*)** Un transportador de péptidos dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) que media el transporte activo de péptidos desde el citosol hasta el lugar de ensamblaje de las moléculas de la clase I del MHC dentro del retículo endoplásmico. El TAP es una molécula heterodimérica compuesta de los polipéptidos TAP-1 y TAP-2, ambos codificados por genes del MHC. Como los péptidos son necesarios para el ensamblaje estable de moléculas de la clase I del MHC, los animales con una deficiencia de TAP expresan pocas moléculas de la superficie celular de la clase I del MHC, lo que da lugar a un menor desarrollo y activación de los linfocitos T $CD8^+$.

**Trasplante** El proceso de transferencia de células, tejidos u órganos (es decir, injertos) de un sujeto a otro o de un sitio a otro en el mismo sujeto. El trasplante se utiliza para tratar varias enfermedades en las que hay un trastorno funcional de un tejido o un órgano. La principal barrera para el éxito del trasplante entre sujetos es la reacción inmunitaria (rechazo) al injerto trasplantado.

**Trasplante de células troncales hematopoyéticas** El trasplante de células troncales hematopoyéticas tomadas de la sangre o la médula ósea; se realiza en la clínica para tratar trastornos hematopoyéticos o linfopoyéticos y enfermedades malignas y también se utiliza en varios experimentos inmunológicos realizados en animales.

**Trasplante de médula ósea** Véase **trasplante de células troncales hematopoyéticas.**

**Tratamiento antirretrovírico (ART, del inglés *antiretroviral therapy*)** Quimioterapia combinada para la infección por el VIH que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa vírica. El ART puede reducir los títulos plasmáticos del virus hasta cifras por debajo de lo detectable durante más de 1 año y reducir la progresión de la enfermedad por el VIH.

**Ubicuitinación** Unión covalente a una proteína de una o varias copias de un pequeño polipéptido llamado ubicuitina. La ubicuitinación sirve con frecuencia para dirigir a las proteínas a los lisosomas o a los proteasomas para su degradación proteolítica, un paso fundamental para la vía de procesamiento y presentación del antígeno en la clase I del MHC.

**Urticaria** Tumefacción y enrojecimiento localizados y transitorios de la piel causados por la fuga hacia la dermis de líquido y proteínas plasmáticas en los vasos pequeños durante una reacción de hipersensibilidad inmediata.

**Vacuna** Un preparado de antígeno microbiano, combinado a menudo con adyuvantes, que se administra a los sujetos para inducir una inmunidad protectora contra las infecciones microbianas. El antígeno puede estar en forma de microorganismos vivos, pero sin virulencia, microorganismos muertos, componentes macromoleculares purificados de un microorganismo o un plásmido que contiene un ADN complementario que codifica un antígeno microbiano.

**Vacuna de ADN** Una vacuna compuesta de un plásmido bacteriano que contiene un ADN complementario que codifica un antígeno proteínico. Las vacunas de ADN actúan probablemente porque se transfecta en vivo el plásmido a las APC profesionales y expresan los péptidos inmunógenos que desencadenan respuestas específicas. Además, el ADN plasmídico contiene nucleótidos CpG, que actúan como adyuvantes potentes.

**Vacuna de antígeno purificado (subunidad)** Una vacuna compuesta de antígenos purificados o subunidades de microbios. Ejemplos de este tipo de vacuna son los toxoides diftérico y tetánico, las vacunas de polisacáridos de neumococos y *Haemophilus influenzae*, y las vacunas de polipéptidos purificados contra la hepatitis B y el virus de la gripe. Las vacunas de antígenos purificados pueden estimular anticuerpos y respuestas de linfocitos T cooperadores, pero no suelen generar respuestas de CTL.

**Vacuna sintética** Vacunas compuestas de antígenos recombinantes derivados del ADN. Ahora se usan vacunas sintéticas para el virus de la hepatitis B y el del herpes simple.

**Vacuna de virus vivos** Una vacuna compuesta de una forma viva, pero no patógena, (atenuada) de un virus. Los virus atenuados tienen mutaciones que interfieren con el ciclo de vida del virus o con su patogenia. Como las vacunas de virus vivos infectan en realidad a las células del receptor, pueden estimular respuestas inmunitarias, como las respuestas de los CTL, que son óptimas para proteger contra las infecciones provocadas por virus naturales. Una vacuna de virus vivos que se utiliza con frecuencia es la vacuna de poliovirus Sabin.

**Vaina linfática periarteriolar (PALS, del inglés *periarteriolar lymphoid sheath*)** Un manguito de linfocitos alrededor de las arteriolas pequeñas del bazo, adyacente a los folículos linfáticos. Los PALS contienen, sobre todo, linfocitos T, de los que alrededor de dos tercios son $CD4^+$ y un tercio $CD8^+$. En las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos proteínicos, los linfocitos B se activan en la interfaz entre los PALS y los folículos, y después migran a los folículos para formar los centros germinales.

**V(D)J-recombinasa** El complejo de proteínas RAG1 y RAG2 que cataliza la recombinación de los genes del receptor para el antígeno del linfocito.

**Variación antigénica** El proceso por el que los antígenos expresados por los microbios pueden cambiar por diversos mecanismos génicos, y por lo tanto permitir al microbio evadir las respuestas inmunitarias. Un ejemplo de variación antigénica es el cambio de proteínas de la superficie del virus de la gripe hemaglutinina y neuraminidasa, que exige el uso de nuevas vacunas cada año.

**Vénulas de endotelio alto (HEV, del inglés *high endotelial venules*)** Vénulas especializadas que están en los lugares de migración del linfocito desde la sangre hasta el estroma de tejidos linfáticos secundarios. Las HEV están recubiertas de células endoteliales gruesas que sobresalen en la luz vascular y expresan moléculas de adhesión únicas implicadas en la unión a los linfocitos T y linfocitos B memoria vírgenes y centrales.

**Vesícula de la clase II (CIIV, del inglés *class II vesicle*)** Un orgánulo rodeado de membrana identificada en los linfocitos B murinos que es importante en la vía de presentación del antígeno de la clase II del MHC. La CIIV es similar al compartimento de la clase II del MHC (MIIC, del inglés *MHC class II compartment*) identificado en otras células, y contiene todos los componentes requeridos para la formación de complejos de antígenos peptídicos y moléculas de la clase II del MHC, incluidas las enzimas que degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II, la cadena invariante y el HLA-DM.

**Vía alternativa de activación del complemento** Una vía de activación del sistema del complemento independiente del anticuerpo que se produce cuando la proteína C3b se une a las superficies microbianas. La vía alternativa es un componente del sistema inmunitario innato y medias las respuestas inflamatorias a la infección, así como la lisis directa de los microbios.

**Vía clásica de activación del complemento** La vía de activación del sistema del complemento que inicia la unión de los complejos antígeno-anticuerpo a la molécula de C1 e induce una cascada proteolítica en la que intervienen otras múltiples proteínas del complemento. La vía clásica es un brazo efector del sistema inmunitario humoral que genera mediadores inflamatorios, opsoninas para la fagocitosis de antígenos y complejos líticos que destruyen las células.

**Vía de la lectina de activación del complemento** Una vía de activación del complemento desencadenada por la unión de polisacáridos microbianos a lectinas circulantes como la MBL. La MBL tiene una estructura similar al C1q y activa el complejo enzimático C1r-C1s (como el C1q) u otra serina esterasa, llamada serina esterasa asociada a la proteína ligadora de manosa. Los pasos restantes de la vía de la lectina, que comienza con la escisión del C4, son los mismos que los de la vía clásica.

**Vía de transmisión de señales JAK-STAT** Una vía de transmisión de señales iniciada por la unión de las citocinas a receptores de los tipos I y II para citocinas. Esta vía consta de forma secuencial en la activación de la tirosina cinasa Jano asociada al receptor (JAK), la fosforilación de la tirosina mediada por JAK de las colas citoplásmicas de los receptores para citocinas, el acoplamiento de transductores y activadores de la transcripción (STAT) en las cadenas del receptor fosforiladas, la fosforilación de tirosinas de los STAT asociados mediada por JAK, la dimerización y translocación nuclear de los STAT y la unión de estos a las regiones reguladoras de los genes diana que activan la transcripción de esos genes.

**Vigilancia inmunitaria** La idea de que una función fisiológica del sistema inmunitario es reconocer y destruir clones de células transformadas antes de que se conviertan en tumores y matar a los tumores después de que se formen. El término *vigilancia inmunitaria* se usa a veces en un sentido general para describir la función de los linfocitos T de detectar y destruir cualquier célula, no necesariamente una célula tumoral, que esté expresando antígenos extraños (p. ej., microbianos).

**Viruela** Una enfermedad causada por el virus de la viruela. La viruela fue la primera enfermedad infecciosa que se mostró evitable mediante la vacunación y la primera enfermedad completamente erradicada mediante un programa de vacunación mundial.

**Virus** Un parásito intracelular primitivo obligado o partícula infecciosa que consiste en un genoma sencillo de ácidos nucleicos dentro de una cápside proteínica, rodeada, a veces, de una cubierta de membrana. Muchos virus patógenos de animales provocan una amplia variedad de enfermedades. Las respuestas inmunitarias humorales a los virus pueden bloquear la infección de las células, y los linfocitos NK y CTL son necesarios para matar a las células ya infectadas.

**Virus de Epstein-Barr (VEB)** Un virus de ADN bicatenario de la familia de virus herpes que es la causa de la mononucleosis infecciosa y se asocia a algunos tumores malignos de linfocitos B y al carcinoma nasofaríngeo. El VEB infecta a los linfocitos B y a algunas células epiteliales, uniéndose específicamente al CR2 (CD21).

**Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** El microorganismo causal del sida. El VIH es un retrovirus que infecta a diversos tipos celulares, incluidos los linfocitos T cooperadores que expresan el CD4, los macrófagos y las células dendríticas, y causa una destrucción crónica y progresiva del sistema inmunitario.

**Virus de la inmunodeficiencia de los simios** Un lentivirus muy estrechamente relacionado con el VIH-1 que causa una enfermedad similar al sida en los monos.

***Western blot*** Una técnica inmunológica para determinar la presencia de una proteína en una muestra biológica. El método implica la separación de proteínas en la muestra mediante electroforesis, transferencia de la serie de proteínas desde el gel de electroforesis a una membrana de apoyo por acción capilar (*blotting* o manchado) y, finalmente, la detección de la proteína mediante la unión de un anticuerpo específico frente a esa proteína marcado con enzimas o radioactividad.

**XBP-1** Un factor de transcripción que es necesario para la respuesta a las proteínas no plegadas y el desarrollo de la célula plasmática.

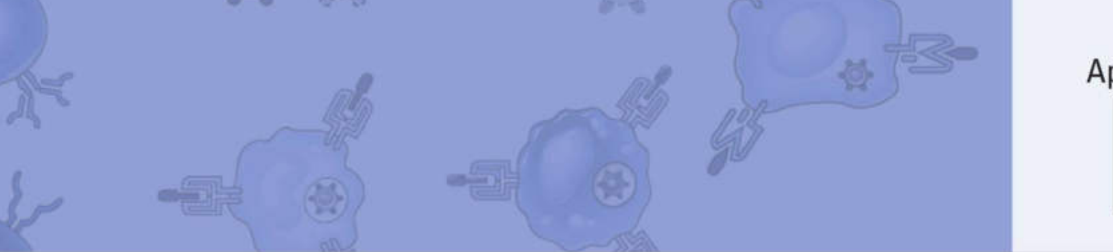
**Xenoantígeno** Un antígeno en un injerto procedente de otra especie.

**Xenoinjerto (injerto xenógeno)** Un injerto orgánico o tisular derivado de una especie diferente del receptor. El trasplante de injertos xenógenos (p. ej., de un cerdo) a los seres humanos no es aún práctico, debido a problemas especiales relacionados con el rechazo inmunitario.

**Xenorreactivo** Descripción de un linfocito T o anticuerpo que reconoce y responde a un antígeno de un injerto procedente de otra especie (un xenoantígeno). El linfocito T puede reconocer una molécula xenógena intacta del MHC o un péptido derivado de una proteína xenógena unida a una molécula del MHC propia.

**Zona marginal** Una región periférica de los folículos linfáticos espléncos que contiene macrófagos que atrapan particularmente bien los antígenos polisacáridos. Tales antígenos pueden persistir períodos largos en las superficies de los macrófagos de la zona marginal, donde son reconocidos por linfocitos B específicos, o pueden ser transportados a los folículos.

**Zona con privilegio inmunitario** Un lugar en el cuerpo que es inaccesible a las respuestas inmunitarias o que las suprime de forma constitutiva. La cámara anterior del ojo, los testículos y el encéfalo son ejemplos de lugares con privilegio inmunitario.






# CITOCINAS

| Citocina y subunidades | Principal fuente celular | Receptor para citocinas y subunidades* | Principales dianas celulares y efectos biológicos |
|---|---|---|---|
| **Miembros de la familia de citocinas del tipo I** | | | |
| Interleucina 2 (IL-2) | Linfocitos T | CD25 (IL-2R$\alpha$)<br>CD122 (IL-2R$\beta$)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Linfocitos T: proliferación y diferenciación en células efectoras y memoria; promueven el desarrollo, la supervivencia y la función del linfocito T regulador<br>Linfocitos NK: proliferación, activación<br>Linfocitos B: proliferación, síntesis de anticuerpos (en el laboratorio) |
| Interleucina 3 (IL-3) | Linfocitos T | CD123 (IL-3R$\alpha$)<br>CD131 ($\beta_c$) | Progenitores hematopoyéticos inmaduros: maduración inducida de todas las líneas hematopoyéticas |
| Interleucina 4 (IL-4) | Linfocitos T CD4+ ($T_H2$), mastocitos | CD124 (IL-4R$\alpha$)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Linfocitos B: cambio de isotipo a IgE<br>Linfocitos T: diferenciación y proliferación de $T_H2$<br>Macrófagos: activación alternativa e inhibición de activación clásica mediada por IFN-$\gamma$<br>Mastocitos: proliferación (en el laboratorio) |
| Interleucina 5 (IL-5) | Linfocitos T CD4+ ($T_H2$), células linfocíticas innatas del grupo 3 | CD125 (IL-5R$\alpha$)<br>CD131 ($\beta_c$) | Eosinófilos: activación, mayor generación<br>Linfocitos B: proliferación, producción de IgA (en el laboratorio) |
| Interleucina 6 (IL-6) | Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T | CD126 (IL-6R$\alpha$)<br>CD130 (gp130) | Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda<br>Linfocitos B: proliferación de células productoras de anticuerpos |
| Interleucina 7 (IL-7) | Fibroblastos, células estromales de la médula ósea | CD127 (IL-7R)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Progenitores linfoides inmaduros: proliferación de primeros progenitores de linfocitos T y B<br>Linfocitos T: supervivencia de linfocitos virgen y memoria |
| Interleucina 9 (IL-9) | Linfocitos T CD4+ | CD129 (IL-9R)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Mastocitos, linfocitos B, linfocitos T y células tisulares: supervivencia y activación |
| Interleucina 11 (IL-11) | Células estromales de la médula ósea | IL-11R$\alpha$<br>CD130 (gp130) | Producción de plaquetas |
| Interleucina 12 (IL-12):<br>IL-12A (p35)<br>IL-12B (p40) | Macrófagos, células dendríticas | CD212 (IL-12R$\beta$1)<br>IL-12R$\beta$2 | Linfocitos T: diferenciación $T_H1$<br>Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-$\gamma$, aumento de actividad citotóxica |
| Interleucina 13 (IL-13) | Linfocitos T CD4+ ($T_H2$), linfocitos NKT, células linfocíticas innatas del grupo 2, mastocitos | CD213a1 (IL-13R$\alpha$1)<br>CD213a2 (IL-13R$\alpha$2)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Linfocitos B: cambio de isotipo a IgE<br>Células epiteliales: mayor producción de moco<br>Fibroblastos: mayor síntesis de colágeno<br>Macrófagos: activación alternativa |
| Interleucina 15 (IL-15) | Macrófagos, otros tipos celulares | IL-15R$\alpha$<br>CD122 (IL-2R$\beta$)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Linfocitos NK: proliferación<br>Linfocitos T: supervivencia y proliferación de linfocitos CD8+ memoria |
| Interleucina 16 (IL-16) | Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos, células epiteliales | CD4 | Linfocitos T CD4+, monocitos y eosinófilos: sustancia quimiotáctica |
| Interleucina 17A (IL-17A)<br>Interleucina 17F (IL-17F) | Linfocitos T CD4+ ($T_H17$), células linfocíticas innatas del grupo 3 | CD217 (IL-17RA)<br>IL-17RC | Células endoteliales: mayor producción de quimiocinas<br>Macrófagos: mayor producción de quimiocinas y citocinas<br>Células epiteliales: producción de GM-CSF y G-CSF |
| Interleucina 21 (IL-21) | Linfocitos $T_H2$, linfocitos $T_H17$, linfocitos $T_{FH}$ | CD360 (IL-21R)<br>CD132 ($\gamma_c$) | Linfocitos B: activación, proliferación, diferenciación<br>Linfocitos $T_{FH}$: desarrollo<br>Linfocitos $T_H17$: mayor generación<br>Linfocitos NK: maduración funcional |



*(Continúa)*

| Citocina y subunidades | Principal fuente celular | Receptor para citocinas y subunidades* | Principales dianas celulares y efectos biológicos |
|---|---|---|---|
| Interleucina 23 (IL-23):<br>IL-23A (p19)<br>IL-12B (p40) | Macrófagos, células dendríticas | IL-23R<br>CD212 (IL-12R$\beta$1) | Linfocitos T: diferenciación y expansión de linfocitos $T_H17$ |
| Interleucina 25 (IL-25; IL-17E) | Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos, macrófagos, células epiteliales mucosas | IL-17RB | Linfocitos T y otros tipos celulares: expresión de IL-4, IL-5, IL-13 |
| Interleucina 27 (IL-27):<br>IL-27 (p28)<br>EBI3 (IL-27B) | Macrófagos, células dendríticas | IL-27R$\alpha$<br>CD130 (gp130) | Linfocitos T: inhibición de linfocitos $T_H1$<br>Linfocitos NK: ¿síntesis de IFN-$\gamma$? |
| Interleucina 31 (IL-31) | Linfocitos $T_H2$ | IL-31RA<br>OSMR<br>CD130 (gp130) | Sin establecer |
| Factor de célula troncal (ligando de c-Kit) | Células estromales de la médula ósea | CD117 (KIT) | Células troncales hematopoyéticas pluripotentes: maduración inducida de todas las líneas hematopoyéticas |
| CSF de granulocito y monocito (GM-CSF) | Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos | CD116 (GM-CSFR$\alpha$)<br>CD131 ($\beta_c$) | Progenitores inmaduros y comprometidos, macrófagos maduros: maduración inducida de granulocitos y monocitos, activación del macrófago |
| CSF del monocito (M-CSF, CSF1) | Macrófagos, células endoteliales, células de la médula ósea, fibroblastos | CD115 (CSF1R) | Progenitores hematopoyéticos comprometidos: maduración inducida de monocitos |
| CSF del granulocito (G-CSF, CSF3) | Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales | CD114 (CSF3R) | Progenitores hematopoyéticos comprometidos: maduración inducida de granulocitos |
| **Miembros de la familia de citocinas del tipo II** | | | |
| IFN-$\alpha$ (múltiples proteínas) | Células dendríticas plasmocitoides, macrófagos | IFNAR1<br>CD118 (IFNAR2) | Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión de la clase I del MHC<br>Linfocitos NK: activación |
| IFN-$\beta$ | Fibroblastos, células dendríticas plasmocitoides | IFNAR1<br>CD118 (IFNAR2) | Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión de la clase I del MHC<br>Linfocitos NK: activación |
| Interferón $\gamma$ (IFN-$\gamma$) | Linfocitos T ($T_H1$, linfocitos T $CD8^+$), linfocitos NK | CD119 (IFNGR1)<br>IFNGR2 | Macrófagos: activación clásica (aumento de las funciones microbicidas)<br>Linfocitos B: cambio de isotipo a subclases de IgG opsonizadoras y fijadoras del complemento (establecido en ratones)<br>Linfocitos T: diferenciación $T_H1$<br>Varias células: mayor expresión de moléculas de las clases I y II del MHC, mayor procesamiento del antígeno y presentación a los linfocitos T |
| Interleucina 10 (IL-10) | Macrófagos, linfocitos T (sobre todo, linfocitos T reguladores) | CD210 (IL-10R$\alpha$)<br>IL-10R$\beta$ | Macrófagos, células dendríticas: inhibición de la expresión de IL-12, coestimuladores y clase II del MHC |
| Interleucina 19 (IL-19) | Macrófagos | IL-20R$\alpha$<br>IL-10R$\beta$ | Macrófagos: estimula la secreción de IL-1 y TNF<br>Queratinocitos: proliferación |
| Interleucina 22 (IL-22) | Linfocitos $T_H17$ | IL-22R$\alpha$1<br>IL-10R$\beta$2<br>*o*<br>IL-22$\alpha$2<br>IL-10R$\beta$2 | Células epiteliales: producción de defensinas, aumento de la función de barrera<br>Hepatocitos: supervivencia |
| Interleucina 26 (IL-26) | Linfocitos T, monocitos | IL-20R1<br>IL-10R2 | Sin establecer |
| Interferones $\lambda$ (interferones del tipo III) | Células dendríticas | IFNLR1 (IL-28R$\alpha$)<br>CD210B (IL-10R$\beta$2) | Células epiteliales: estado antivírico |
| Factor inhibidor de la leucemia (LIF) | Trofectodermo embrionario<br>Células estromales de la médula ósea | CD118 (LIFR)<br>CD130 (gp130) | Células troncales: bloqueo de la diferenciación |
| Oncostatina M | Células estromales de la médula ósea | OSMR<br>CD130 (gp130) | Células endoteliales: regulación de producción de citocinas hematopoyéticas<br>Células cancerosas: inhibición de la proliferación |
| **Citocinas de la superfamilia del TNF†** | | | |
| Factor de necrosis tumoral (TNF, TNFSF1) | Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T | CD120a (TNFRSF1)<br>*o*<br>CD120b (TNFRSF2) | Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)<br>Neutrófilos: activación<br>Hipotálamo: fiebre<br>Músculo, grasa: catabolismo (caquexia) |

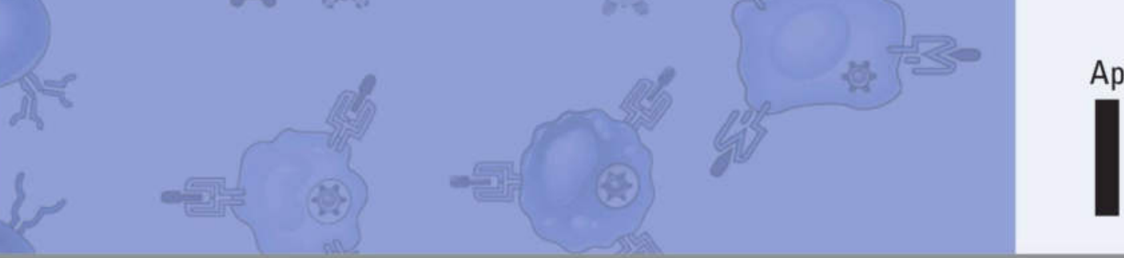
| Citocina y subunidades | Principal fuente celular | Receptor para citocinas y subunidades* | Principales dianas celulares y efectos biológicos |
|---|---|---|---|
| Linfotoxina $\alpha$ (LT$\alpha$, TNFSF1) | Linfocitos T, linfocitos B | CD120a (TNFRSF1)<br>*o*<br>CD120b (TNFRSF2) | Igual que el TNF |
| Linfotoxina $\alpha\beta$ (LT$\alpha\beta$) | Linfocitos T, linfocitos NK, linfocitos B foliculares, células inductoras linfáticas | LT$\beta$R<br>*o*<br>HVEM | Células estromales del tejido linfático y células dendríticas foliculares: expresión de quimiocinas y organogenia linfática |
| BAFF (CD257, TNFSF13B) | Células dendríticas, monocitos, células dendríticas foliculares<br>Linfocitos B | BAFF-R (TNFRSF13C)<br>*o*<br>TACI (TNFRSF13B)<br>*o*<br>BCMA (TNFRSF17) | Linfocitos B: supervivencia, proliferación |
| APRIL (CD256, TNFSF13) | Linfocitos T, células dendríticas, monocitos, células dendríticas foliculares | TACI (TNFRSF13B)<br>*o*<br>BCMA (TNFRSF17) | Linfocitos B: supervivencia, proliferación |
| Osteoprotegerina (OPG, TNFRSF11B) | Osteoblastos | RANKL | Células precursoras de osteoclastos: inhibe la diferenciación osteoclástica |
| **Citocinas de la familia de la IL-1** | | | |
| Interleucina 1$\alpha$ (IL-1$\alpha$) | Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos | CD121a (IL-1R1)<br>IL-1RAP<br>*o*<br>CD121b (IL-1R2) | Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)<br>Hipotálamo: fiebre<br>Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda |
| Interleucina 1$\beta$ (IL-1$\beta$) | Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos | CD121a (IL-1R1)<br>IL-1RAP<br>*o*<br>CD121b (IL-1R2) | Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)<br>Hipotálamo: fiebre<br>Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda<br>Linfocitos T: diferenciación de $T_H17$ |
| Antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1Ra) | Macrófagos | CD121a (IL-1R1)<br>IL-1RAP | Varias células: antagonista competitivo de la IL-1 |
| Interleucina 18 (IL-18) | Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Kupffer, queratinocitos, condrocitos, fibroblastos sinoviales, osteoblastos | CD218a (IL-18R$\alpha$)<br>CD218b (IL-18R$\beta$) | Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-$\gamma$<br>Monocitos: expresión de GM-CSF, TNF, IL-1$\beta$<br>Neutrófilos: activación, liberación de citocinas |
| Interleucina 33 (IL-33) | Células endoteliales, células musculares lisas, queratinocitos, fibroblastos | ST2 (IL1RL1); proteína accesoria del receptor para la IL-1 (IL1RAP) | Linfocitos T: desarrollo $T_H2$<br>ILC: activación de ILC del grupo 2 |
| **Otras citocinas** | | | |
| Factor de crecimiento transformador $\beta$ (TGF-$\beta$) | Linfocitos T (sobre todo, Treg), macrófagos, otros tipos celulares | TGF-$\beta$ R1<br>TGF-$\beta$ R2<br>TGF-$\beta$ R3 | Linfocitos T: inhibición de la proliferación y funciones efectoras; diferenciación de $T_H17$ y Treg<br>Linfocitos B: inhibición de la proliferación; producción de IgA<br>Macrófagos: inhibición de la activación; estimulación de factores angiógenos<br>Fibroblastos: mayor síntesis de colágeno |



*APRIL*, un ligando inductor de la proliferación; *BAFF*, factor activador del linfocito B perteneciente a la familia del TNF; *BCMA*, proteínas de maduración del linfocito B; *CSF*, factor estimulador de colonias; *HVEM*, mediador de la entrada del virus herpes; *IFN*, interferón; *linfocito NK*, linfocito citolítico natural; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *OSMR*, receptor para la oncostatina M; *RANK*, receptor activador para el ligando del factor nuclear κB; *RANKL*, ligando de RANK; *TACI*, interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligando de la ciclofilina; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *TNFRSF*, superfamilia del receptor para el TNF; *TNFSF*, superfamilia del TNF.

*La mayoría de los receptores para citocinas son dímeros o trímeros compuestos de diferentes cadenas polipeptídicas, algunas de las cuales comparten receptores para diferentes citocinas. Se enumera el grupo de polipéptidos que componen un receptor funcional (unión a citocina más envío de señales) para cada citocina. No se enumeran las funciones de cada subunidad polipeptídica.

†Todos los miembros de la superfamilia del TNF (TNFSF) se expresan como proteínas transmembranarias en la superficie celular, pero solo se enumeran en la tabla los subgrupos que adquieren actividad como citocinas solubles que se liberan mediante proteólisis. Otros miembros de la TNFSF que actúan, sobre todo, unidos a la membrana y no son citocinas estrictamente hablando no se enumeran en la tabla. Estas proteínas unidas a la membrana y los receptores para los TNFRSF a las que se unen son OX40L (CD252, TNFSF4):OX40 (CD134, TNFRSF4); CD40L (CD154, TNFSF5):CD40 (TNFRSF5); FasL (CD178, TNFSF6):Fas (CD95, TNFRSF6); CD70 (TNFSF7):CD27 (TNFRSF27); CD153 (TNFSF8):CD30 (TNFRSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10):TRAIL-R (TNFRSF10A-D); RANKL (TNFSF11):RANK (TNFRSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12):TWEAKR (CD266, TNFRSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14):HVEM (TNFRSF14); GITRL (TNFSF18):GITR (TNFRSF18); 4-IBBL:4-IBB (CD137).





Apéndice
III

# PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS MOLÉCULAS CD

La siguiente lista abarca algunas moléculas CD mencionadas en el texto. A muchas citocinas y receptores para citocinas se les han asignado números CD, pero nos referiremos a ellas por la designación citocínica, más descriptiva. Puede encontrarse una lista completa y actualizada de las moléculas CD en http://www.hcdm.org.

| Número CD | Estructura molecular, familia | Principal expresión celular | Funciones conocidas o propuestas |
|---|---|---|---|
| CD1a-d | 49 kDa; superfamilia de Ig del tipo de la clase I del MHC; microglobulina $\beta_2$ asociada | Timocitos, células dendríticas (incluidas células de Langerhans) | Presentación de antígenos no peptídicos (lípidos y glucolípidos) a algunos linfocitos T |
| CD1e | 28 kDa; familia de la clase I del MHC; microglobulina $\beta_2$ asociada | Células dendríticas | Igual que CD1a |
| CD2 (LFA-2) | 50 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos T, linfocitos NK | Molécula de adhesión (se une a CD58); activación del linfocito T; lisis celular mediada por CTL y linfocito NK |
| CD3$\gamma$ | 25-28 kDa; asociado a CD3$\delta$ y CD3$\varepsilon$ en el complejo TCR; superfamilia de Ig; ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos T | Expresión en la superficie celular y transducción de señales por el receptor del linfocito T para el antígeno |
| CD3$\delta$ | 20 kDa; asociado a CD3$\gamma$ y CD3$\varepsilon$ en el complejo TCR; superfamilia de Ig; ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos T | Expresión en la superficie celular y transducción de señales por el receptor del linfocito T para el antígeno |
| CD3$\varepsilon$ | 20 kDa; asociado a CD3$\delta$ y CD3$\gamma$ en el complejo TCR; superfamilia de Ig; ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos T | Expresión en la superficie celular y transducción de señales por el receptor del linfocito T para el antígeno |
| CD4 | 55 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos T restringidos por la clase II del MHC; algunos macrófagos | Correceptor en activación del linfocito T inducida por el antígeno y restringida por la clase II del MHC (se une a moléculas de la clase II del MHC); desarrollo del timocito; receptor para el VIH |
| CD5 | 67 kDa; familia de receptores basurero | Linfocitos T; subgrupo de linfocitos B-1 | Molécula transmisora de señales; se une a CD72 |
| CD8$\alpha$ | 34 kDa; expresada como un homodímero o heterodímero con CD8$\beta$ | Linfocitos T restringidos por la clase I del MHC; subgrupos de células dendríticas | Correceptor de adhesión en la activación del linfocito T inducida por el antígeno y restringida por la clase I del MHC (se une a moléculas de la clase I del MHC); desarrollo del timocito |
| CD8$\beta$ | 34 kDa; expresada como un heterodímero con CD8$\alpha$ superfamilia de Ig | Linfocitos T restringidos por la clase I del MHC | Igual que CD8$\alpha$ |
| CD10 | 100 kDa; proteína de membrana del tipo II | Linfocitos B inmaduros y algunos maduros; progenitores linfoides, granulocitos | Metaloproteinasa; función desconocida en el sistema inmunitario |
| CD11a (cadena $\alpha$ de LFA-1) | 180 kDa; unido de forma no covalente al CD18 para formar la integrina LFA-1 | Leucocitos | Adhesión intercelular; se une a ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) e ICAM-3 (CD50) |
| CD11b (Mac-1; CR3) | 165 kDa; unido de forma no covalente al CD18 para formar integrina Mac-1 | Granulocitos, monocitos-macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK | Fagocitosis de partículas cubiertas de iC3b; adhesión de neutrófilos y monocitos al endotelio (se une al CD54) y a proteínas de la matriz extracelular |



*(Continúa)*

| Número CD | Estructura molecular, familia | Principal expresión celular | Funciones conocidas o propuestas |
|---|---|---|---|
| CD11c (p150,95; cadena CR4$\alpha$) | 145 kDa; ligado de forma no covalente al CD18 para formar la integrina p150,95 | Monocitos, macrófagos, granulocitos, linfocitos NK | Funciones análogas al CD11b |
| CD14 | 53 kDa; ligada a GPI | Células dendríticas, monocitos, macrófagos, granulocitos | Se une al complejo LPS y a la proteína ligadora de LPS y muestra LPS a TLR4; requerida para la activación del macrófago inducida por LPS |
| CD16a (Fc$\gamma$RIIIA) | 50-70 kDa; proteína transmembranaria; superfamilia de Ig | Linfocitos NK, macrófagos | Se une a la región Fc de IgG; fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos |
| CD16b (Fc$\gamma$RIIIB) | 50-70 kDa; ligado a GPI; superfamilia de Ig | Neutrófilos | Se une a la región Fc de IgG; sinergia con Fc$\gamma$RII en la activación del neutrófilo mediada por inmunocomplejos |
| CD18 | 95 kDa; ligada de forma no covalente al CD11a, CD11b o CD11c para formar las integrinas $\gamma_2$ | Leucocitos | Véanse CD11a, CD11b, CD11c |
| CD19 | 95 kDa; superfamilia de Ig | La mayoría de los linfocitos B | Activación del linfocito B; forma un complejo correceptor con CD21 y CD81 que produce señales que actúan de forma sinérgica junto con las señales del complejo receptor del linfocito B para el antígeno |
| CD20 | 35-37 kDa; familia de tetraspán (TM4SF) | Linfocitos B | ¿Intervención en la activación o regulación del linfocito B?; canal del ion calcio |
| CD21 | 145 kDa; reguladores de la activación del complemento | Linfocitos B maduros, células dendríticas foliculares | Receptor para el fragmento C3d del complemento; forma un complejo correceptor con CD19 y CD81 que produce señales activadoras en los linfocitos B; receptor para el virus de Epstein-Barr |
| CD22 | 130-140 kDa; superfamilia de Ig; familia de sialoadhesina; ITIM en la cola citoplásmica | Linfocitos B | Regulación de la activación del linfocito B; molécula de adhesión |
| CD23 (Fc$\varepsilon$RIIB) | 45 kDa; lectina del tipo C | Linfocitos B activados, monocitos, macrófagos | Receptor para Fc$\varepsilon$ de afinidad baja, inducido por IL-4; la función no está definida |
| CD25 (cadena $\alpha$ del receptor para la IL-2) | 55 kDa; se une de forma no covalente a cadenas IL-2R$\beta$ (CD122) e IL-2R$\gamma$ (CD132) para formar el receptor de afinidad alta para la IL-2 | Linfocitos T y B activados, linfocitos T reguladores (Treg) | Se une a la IL-2 y promueve respuestas frente a concentraciones bajas de IL-2 |
| CD28 | Homodímero de cadenas de 44 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos T (todos los linfocitos CD4$^+$ y > 50% de linfocitos CD8$^+$ en los seres humanos; todos los linfocitos T maduros en los ratones) | Receptor del linfocito T para moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) |
| CD29 | 130 kDa; se une de forma no covalente a cadenas CD49a-d para formar integrinas VLA ($\beta_1$) | Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, granulocitos | Adhesión del leucocito a proteínas de la matriz extracelular y endotelio (v. CD49) |
| CD30 (TNFRSF8) | 120 kDa; superfamilia de TNFR | Linfocitos T y B activados; linfocitos NK, monocitos, células de Reed-Sternberg en la enfermedad de Hodgkin | No establecidas |
| CD31 (molécula de adhesión endotelial plaquetaria 1, PECAM-1) | 130-140 kDa; superfamilia de Ig | Plaquetas, monocitos, granulocitos, linfocitos B, células endoteliales | Moléculas de adhesión implicadas en la transmigración del leucocito a través del endotelio |
| CD32 (Fc$\gamma$RII) | 40 kDa; superfamilia de Ig; ITIM en la cola citoplásmica; las formas A, B y C son productos de genes diferentes, pero homólogos | Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, granulocitos | Receptor para Fc de IgG agregada; se une a la proteína C reactiva; actúa como receptor inhibidor que bloquea las señales de activación de los linfocitos B y otras células |
| CD34 | 105-120 kDa; sialomucina | Precursores de células hematopoyéticas; células endoteliales en vénulas de endotelio alto | ¿Función en la adhesión intercelular? |
| CD35 (receptor del complemento de tipo 1, CR1) | 190-285 kDa (cuatro productos de alelos polimórficos); familia del regulador de activación del complemento | Granulocitos, monocitos, eritrocitos, linfocitos B, células dendríticas foliculares, algunos linfocitos T | Se une al C3b y C4b; promueve la fagocitosis de partículas cubiertas de C3b o C4b y de inmunocomplejos; regula la activación del complemento |
| CD36 | 85-90 kDa | Plaquetas, monocitos, macrófagos, células endoteliales | Receptor basurero para lipoproteína de densidad baja oxidada; adhesión plaquetaria; fagocitosis de células apoptósicas |

| Número CD | Estructura molecular, familia | Principal expresión celular | Funciones conocidas o propuestas |
|---|---|---|---|
| CD40 | Homodímero de cadenas de 44 a 48 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliales | Se une al CD154 (ligando para el CD40); función en la activación de los linfocitos B mediada por los linfocitos T, de los macrófagos y de las células dendríticas |
| CD43 | 95-135 kDa; sialomucina | Leucocitos (excepto linfocitos B circulantes) | ¿Función en la adhesión intercelular? |
| CD44 | 80-> 100 kDa, muy glucosilada | Leucocitos, eritrocitos | Se une al ácido hialurónico; implicado en la adhesión del leucocito a las células endoteliales y a la matriz extracelular |
| CD45 (antígeno común leucocítico [LCA]) | Múltiples isoformas, 180-220 kDa (v. CD45R); familia del receptor tirosina fosfatasa de proteína; familia de la fibronectina del tipo III | Células hematopoyéticas | Tirosina fosfatasa que regula la activación de los linfocitos T y B |
| CD45R | CD45RO:180 kDa<br>CD45RA: 220 kDa<br>CD45RB: isoformas de 190, 205 y 220 kDa | CD45RO: linfocitos T memoria; subgrupo de linfocitos B, monocitos, macrófagos<br>CD45RA: linfocitos T vírgenes, linfocitos B, monocitos<br>CD45RB: linfocitos B, subgrupo de linfocitos T | Véase CD45 |
| CD46 (proteína cofactor de membrana) | 52-58 kDa; familia de reguladores de la activación del complemento | Leucocitos, células epiteliales, fibroblastos | Regulación de activación del complemento |
| CD47 | 47-52 kDa; superfamilia de Ig | Todas las células hematopoyéticas, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos | Adhesión, migración y activación del leucocito; señal «No me comas» para los fagocitos |
| CD49d | 150 kDa; ligado de forma no covalente al CD29 para formar VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$) | Linfocitos T, monocitos, linfocitos B, linfocitos NK, eosinófilos, células dendríticas, timocitos | Adhesión del leucocito a la matriz extracelular; se une a VCAM-1 y MadCAM-1; se une a fibronectina y colágenos |
| CD54 (ICAM-1) | 75-114 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células endoteliales (inducible por citocina) | Adhesión intercelular; ligando para CD11aCD18 (LFA-1) y CD11bCD18 (Mac-1); receptor para rinovirus |
| CD55 (factor acelerador de la degradación [DAF]) | 55-70 kDa; ligado a GPI; familia de reguladores de la activación del complemento | Amplia | Regulación de la activación del complemento |
| CD58 (antígeno 3 asociado a la función leucocitaria [LFA-3]) | 55-70 kDa; ligado a GPI o proteína integral de la membrana | Amplia | Adhesión del leucocito; se une a CD2 |
| CD59 | 18-20 kDa; ligado a GPI | Amplia | Se une a C9; inhibe la formación del complejo de ataque de la membrana del complemento |
| CD62E (selectina E) | 115 kDa; familia de selectinas | Células endoteliales | Adhesión del leucocito al endotelio |
| CD62L (selectina L) | 74-95 kDa; familia de selectina | Linfocitos B, linfocitos T, monocitos, granulocitos, algunos linfocitos NK | Adhesión del leucocito al endotelio; alojamiento de linfocitos T vírgenes en ganglios linfáticos periféricos |
| CD62P (selectina P) | 140 kDa; familia de selectinas | Plaquetas, células endoteliales; (presente en gránulos, pasa a la superficie celular con la activación) | Adhesión del leucocito al endotelio y las plaquetas; se une a CD162 (PSGL-1) |
| CD64 (Fc$\gamma$RI) | 72 kDa; superfamilia de Ig; asociado de forma no covalente a la cadena $\gamma$ común del FcR | Monocitos, macrófagos, neutrófilos activados | Receptor de afinidad alta para el Fc$\gamma$; participación en la fagocitosis, ADCC, activación del macrófago |
| CD66e (antígeno carcinoembrionario [CEA]) | 180-220 kDa; superfamilia de Ig; familia de antígeno carcinoembrionario (CEA) | Células epiteliales del colon y otras | ¿Adhesión?; marcador clínico de carga carcinomatosa |
| CD69 | 23 kDa; lectina del tipo C | Linfocitos B activados, linfocitos T, linfocitos NK, neutrófilos | Se une a S1PR1 y reduce su expresión en la superficie, lo que promueve la retención de linfocitos activados recientemente en los tejidos linfáticos |
| CD74 (cadena invariante de MHC de la clase II [$I_i$]) | Isoformas de 33, 35 y 41 kDa | Linfocitos B, monocitos, macrófagos; otras células que expresan la clase II del MHC | Se une a moléculas recién sintetizadas de la clase II del MHC y dirige su clasificación intracelular |
| CD79a (Ig$\alpha$) | 33, 45 kDa; forma dímero con CD79b; superfamilia de Ig; ITAM en cola citoplásmica | Linfocitos B maduros | Requerida para la expresión en la superficie celular del complejo receptor del linfocito B para el antígeno y para la transducción de señales |

*(Continúa)*

| Número CD | Estructura molecular, familia | Principal expresión celular | Funciones conocidas o propuestas |
|---|---|---|---|
| CD79b (Igβ) | 37-39 kDa; forma dímero con CD79α; superfamilia de Ig; ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos B maduros | Requerida para la expresión en la superficie celular del complejo receptor del linfocito B para el antígeno y para la transducción de señales |
| CD80 (B7-1) | 60 kDa; superfamilia de Ig | Células dendríticas, linfocitos B activados y macrófagos | Coestimulador en la activación del linfocito T; ligando para CD28 y CD152 (CTLA-4) |
| CD81 (objetivo de antígeno antiproliferativo 1 [TAPA-1]) | 26 kDa; tetraspán (TM4SF) | Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK, células dendríticas, timocitos, endotelio | Activación del linfocito B; forma un complejo correceptor con CD19 y CD21 que produce señales que actúan de forma sinérgica junto con las señales del complejo del receptor del linfocito B para el antígeno |
| CD86 (B7-2) | 80 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos B, monocitos; células dendríticas; algunos linfocitos T | Coestimulador para la activación del linfocito T; ligando para CD28 y CD152 (CTLA-4) |
| CD88 (receptor para el C5a) | 43 kDa; acoplado a la proteína G, familia de receptores de siete dominios membranarios | Granulocitos, monocitos, células dendríticas, mastocitos | Receptor para el fragmento del complemento C5a; función en la inflamación inducida por el complemento |
| CD89 (receptor Fcα [FcαR]) | 55-75 kDa; superfamilia de Ig; asociado de forma no covalente a la cadena γ común de FcR | Granulocitos, monocitos, macrófagos, subgrupo de linfocitos T, subgrupo de linfocitos B | Se une a IgA; media citotoxicidad celular dependiente de IgA |
| CD90 (Thy-1) | 25-35 kDa; ligado a GPI; superfamilia de Ig | Timocitos, linfocitos T periféricos (ratones), células progenitoras hematopoyéticas CD34⁺, neuronas | Marcador de linfocitos T; ¿función en la activación del linfocito T? |
| CD94 | 43 kDa; lectina del tipo C; en linfocitos NK, se ensambla de forma covalente con otras moléculas de lectina del tipo C (NKG2) | Linfocitos NK; subgrupo de linfocitos T CD8⁺ | El complejo CD94/NKG2 funciona como un receptor inhibidor para el linfocito NK citolítico; se une a moléculas HLA-E de la clase I del MHC |
| CD95 (Fas) | Homotrímero de cadenas de 45 kDa; superfamilia del TNFR | Múltiples tipos celulares | Se une al ligando del Fas; media señales que conducen a la muerte apoptósica |
| CD102 (ICAM-2) | 55-65 kDa; superfamilia de Ig | Células endoteliales, linfocitos, monocitos, plaquetas | Ligando para CD11aCD18 (LFA-1); adhesión intercelular |
| CD103 (subunidad $\alpha_E$ de la integrina) | Dímero de subunidades de 150 y 25 kDa; se une de forma no covalente a la subunidad $\beta_7$ de la integrina para formar la integrina $\alpha_E\beta_7$ | Linfocitos intraepiteliales, otros tipos celulares | Función en el alojamiento del linfocito T en mucosas y su retención allí; se une a la cadherina E |
| CD106 (molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]) | 100-110 kDa; superfamilia de Ig | Células endoteliales, macrófagos, células dendríticas foliculares, células estromales medulares | Adhesión a células del endotelio; receptor para integrina CD49dCD29 (VLA-4); función en el tráfico y activación del linfocito |
| CD134 (OX40, TNFRSF4) | 29 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos T activados | Receptor para el CD252 del linfocito T; coestimulación del linfocito T |
| CD150 (molécula transmisora de señales de activación del linfocito [SLAM]) | 37 kDa; superfamilia de Ig | Timocitos, linfocitos activados, células dendríticas, células endoteliales | Regulación de interacciones entre linfocitos T y B y activación del linfocito |
| CD152 (proteína asociada al linfocito T citotóxico 4 [CTLA-4]) | 33, 50 kDa; superfamilia de Ig | Linfocitos T activados, linfocitos T reguladores | Media la función supresora de los linfocitos T reguladores; inhibe las respuestas del linfocito T; se une a CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) en la célula presentadora de antígenos |
| CD154 (ligando para el CD40 [CD40L]) | Homotrímero de cadenas de 32 a 39 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos T activados CD4⁺ | Activación de linfocitos B, macrófagos y células endoteliales; ligando para CD40 |
| CD158 (receptor inmunoglobulínico del linfocito citolítico [KIR]) | 50, 58 kDa; superfamilia de Ig; familia de receptores similares a Ig del linfocito citolítico natural (KIR); ITIM o ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos NK, subgrupo de linfocitos T | Inhibición o activación de linfocitos NK en la interacción con la clase apropiada de moléculas de la clase I del HLA |
| CD159a (NKG2A) | 43 kDa; lectina del tipo C; forma heterodímero con CD94 | Linfocitos NK, subgrupo de linfocitos T | Inhibición o activación de linfocitos NK en la interacción con la clase apropiada de moléculas de la clase I del HLA |
| CD159c (NKG2C) | 40 kDa; lectina del tipo C; forma heterodímero con CD94 | Linfocitos NK | Activación de linfocitos NK en la interacción con las moléculas apropiadas de la clase I del HLA |
| CD162 (ligando glucoproteínico de selectina P 1 [PSGL-1]) | Homodímero de cadenas de 120 kDa; sialomucina | Linfocitos T, monocitos, granulocitos, algunos linfocitos B | Ligando para selectinas (CD62P, CD62L); adhesión de leucocitos al endotelio |

| Número CD | Estructura molecular, familia | Principal expresión celular | Funciones conocidas o propuestas |
|---|---|---|---|
| CD178 (ligando de Fas [FasL]) | Homotrímero de subunidades de 31 kDa; superfamilia del TNF | Linfocitos T activados | Ligando de CD95 (Fas); desencadena muerte apoptósica |
| CD206 (receptor para manosa) | 166 kDa; lectina del tipo C | Macrófagos | Se une a estructuras ricas en manosa en microorganismos patógenos; media endocitosis de glucoproteínas y fagocitosis de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos por el macrófago |
| CD244 (2B4) | 41 kDa; superfamilia de Ig; familia de CD2/ CD48/CD58; familia de SLAM | Linfocitos NK, linfocitos T CD8, linfocitos T $\gamma\delta$ | Receptor para CD148; modula la actividad citolítica de los linfocitos NK |
| CD247 (cadena $\zeta$ TCR) | 18 kDa; ITAM en la cola citoplásmica | Linfocitos T; linfocitos NK | Cadena transmisora de señales del TCR y de receptores activadores de los linfocitos NK |
| CD252 (ligando para OX40) | 21 kDa; superfamilia del TNF | Células dendríticas, macrófagos, linfocitos B | Ligando de CD134 (OX40,TNFRSF4); coestimula los linfocitos T |
| CD267 (TACI) | 31 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos B | Receptor de BAFF y APRIL; media la supervivencia del linfocito B |
| CD268 (receptor de BAFF) | 19 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos B | Receptor de BAFF; media la supervivencia del linfocito B |
| CD269 (antígeno de maduración del linfocito B [BCMA]) | 20 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos B | Receptor para BAFF y APRIL; media la supervivencia linfocito B |
| CD273 (PD-L2) | 25 kDa; superfamilia de Ig; con una estructura homóloga al B7 | Células dendríticas, monocitos, macrófagos | Se une a PD-1; inhibición de la activación del linfocito T |
| CD274 (PD-L1) | 33 kDa; superfamilia de Ig; con una estructura homóloga al B7 | Leucocitos, otras células | Se une a PD-1; inhibición de la activación del linfocito T |
| CD275 (ligando de ICOS) | 60 kDa; superfamilia de Ig; con una estructura homóloga al B7 | Linfocitos B, células dendríticas, monocitos | Se une a ICOS (CD278); coestimulación del linfocito T |
| CD278 (coestimulador inducible [ICOS]) | 55-60 kDa; superfamilia de Ig; con una estructura homóloga al CD28 | Linfocitos T activados | Se une a ICOS-L (CD275); coestimulación del linfocito T |
| CD279 (PD1) | 55 kDa; superfamilia de Ig; con una estructura homóloga al CD28 | Linfocitos T y B activados | Se une a PD-L1 y PD-L2; inhibe la activación del linfocito T |
| CD314 (NKG2D) | 42 kDa; lectina del tipo C | Linfocitos NK, linfocitos T CD8$^+$ activados, linfocitos T NK, algunas células mielocíticas | Se une a la clase I del MHC y a las moléculas similares a la clase I MIC-A, MIC-B, Rae1 y ULBP4; papel en la activación del linfocito NK y del CTL |
| CD357 (GITR) | 26 kDa; superfamilia del TNFR | Linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$, Treg | ¿Papel en la tolerancia del linfocito T/función de Treg? |
| CD363 (receptor para 1-fosfato de esfingosina 1 [S1PR1]) | 42.8 kDa; acoplado a proteína G, familia de receptores de siete dominios membranarios | Linfocitos, células endoteliales | Se une a 1-fosfato de esfingosina y media la quimiotaxia de los linfocitos cuando salen de los órganos linfáticos |

*ADCC*, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; *APRIL*, un ligando inductor de la proliferación; *BAFF*, factor activador del linfocito B que pertenece a la familia del TNF; *CTL*, linfocito T citotóxico; *gp*, glucoproteína; *GPI*, glucofosfatidilinositol; *ICAM*, molécula de adhesión intercelular; *Ig*, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *ITAM*, estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario; *ITIM*, estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario; *LFA*, antígeno asociado a la función del linfocito; *linfocitos NK*, linfocitos citolíticos naturales; *LPS*, lipopolisacárido; *MadCAM*, molécula de adhesión celular adresina mucosa; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *PAMP*, patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos; *TACI*, activador transmembranario e interactuador CAML; *TCR*, receptor del linfocito T; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *TNFR*, receptor para el TNF; *VCAM*, molécula de adhesión celular vascular; *VLA*, proteína de activación muy tardía.
*Las letras en minúscula añadidas a algunos números CD se refieren a moléculas del complejo CD que codifican múltiples genes o que pertenecen a familias de proteínas con relación estructural.





Apéndice

IV

# TÉCNICAS DE LABORATORIO USADAS CON FRECUENCIA EN INMUNOLOGÍA



Muchas técnicas de laboratorio habituales en los ámbitos clínico y de investigación se basan en el uso de anticuerpos. Además, muchas de las técnicas de la moderna biología molecular han proporcionado una información de enorme valor sobre el sistema inmunitario. Ya hemos mencionado a menudo estas técnicas a lo largo del libro. En este apéndice describiremos los principios que subyacen a algunos de los métodos de laboratorio más utilizados en inmunología. Además, resumiremos cómo se estudian las respuestas de los linfocitos B y T usando técnicas de laboratorio. En los manuales de laboratorio puede encontrarse cómo llevar a cabo diversos análisis.

## MÉTODOS DE LABORATORIO QUE UTILIZAN ANTICUERPOS

La exquisita especificidad de los anticuerpos por antígenos particulares convierte a los anticuerpos en reactivos muy valiosos para detectar, purificar y cuantificar antígenos. Como pueden producirse anticuerpos contra casi cualquier tipo de macromolécula y sustancias químicas pequeñas, pueden utilizarse técnicas basadas en anticuerpos para estudiar casi cualquier tipo de molécula en solución o celular. El método para producir anticuerpos monoclonales (v. capítulo 5) ha incrementado mucho nuestra capacidad de generar anticuerpos con casi cualquier especificidad deseada. Antes, muchos de los usos de los anticuerpos dependían de la capacidad del anticuerpo y del antígeno específico para formar grandes inmunocomplejos, bien en solución o en geles, que podían detectarse mediante diversos métodos ópticos. Estos métodos tuvieron mucha importancia en los primeros estudios, pero ahora han sido sustituidos casi por completo por métodos más sencillos basados en anticuerpos o antígenos inmovilizados.

### Cuantificación del antígeno por inmunoanálisis

Los métodos inmunológicos para cuantificar la concentración de antígenos ofrecen una exquisita sensibilidad y especificidad, y se han convertido en técnicas estándar para la investigación y la clínica. Todos los métodos inmunoquímicos modernos de cuantificación se basan en disponer de un antígeno o anticuerpo puro cuya cantidad pueda medirse mediante una molécula indicadora (o marca). Cuando se marca el antígeno o el anticuerpo con un radioisótopo, como introdujeron por primera vez Rosalyn Yalow et al., puede cuantificarse con instrumentos que detecten fenómenos de desintegración radioactiva; el análisis se llama **radioinmunoanálisis (RIA).** Cuando el antígeno o el anticuerpo se unen de forma covalente a una enzima, pueden cuantificarse determinando con un espectrofotómetro la intensidad con que la enzima convierte un sustrato transparente en un producto coloreado; el análisis se llama **enzimoinmunoensayo de adsorción (ELISA).** Existen diversas variaciones del RIA y el ELISA, pero la versión más utilizada es el análisis en sándwich (fig. A-1). El análisis en sándwich usa dos anticuerpos diferentes reactivos con diferentes epítopos del antígeno cuya concentración se necesita determinar. Se une una cantidad fija de un anticuerpo a una serie de soportes sólidos repetidos, como

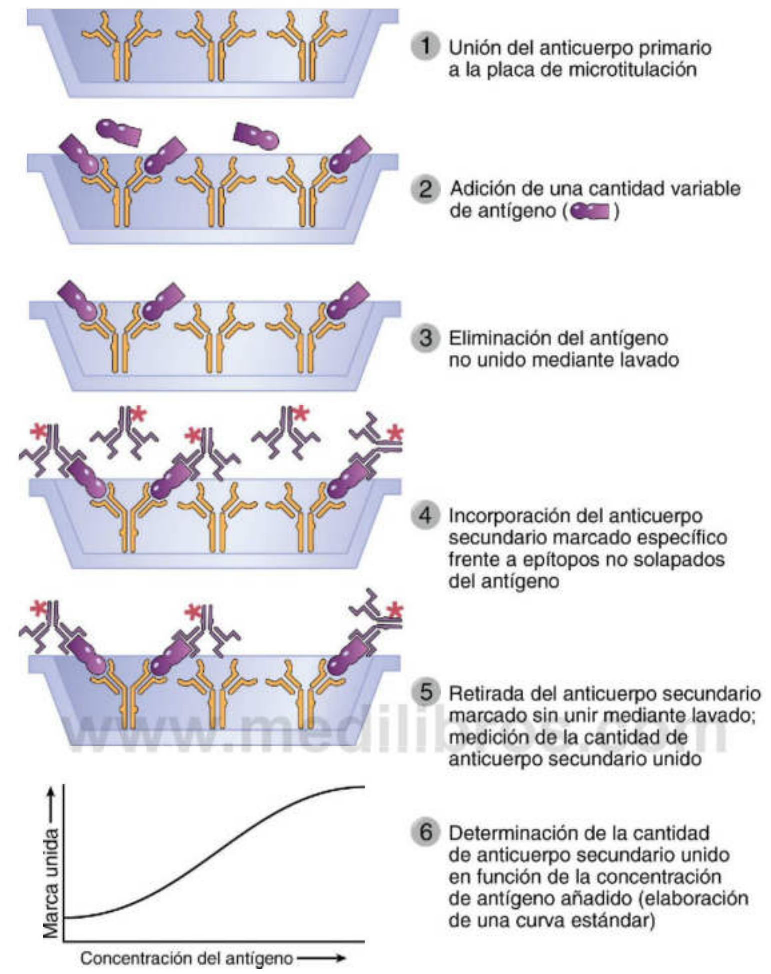





**FIGURA A-1 Enzimoinmunoanálisis de absorción o radioinmunoanálisis en sándwich.** Se emplea una cantidad fija de un anticuerpo inmovilizado para capturar un antígeno. La unión de un segundo anticuerpo marcado que reconoce un determinante no superpuesto en el antígeno crecerá a medida que ascienda la concentración antigénica y, por tanto, permitirá cuantificar el antígeno.

placas de microtitulación. Se añaden a las placas las soluciones de prueba que contienen el antígeno a una concentración desconocida o una serie de soluciones estándar con concentraciones conocidas del antígeno, y se deja que se produzca la unión. El antígeno que no se haya unido se elimina mediante un lavado y se deja que se una el segundo anticuerpo, que tiene unida una enzima o está radiomarcado. El antígeno sirve de puente, de manera que cuanto más antígeno haya en las soluciones de prueba o estándar, más segundo anticuerpo marcado con enzima o radiomarcado se unirá. Los resultados obtenidos con las soluciones estándar se emplean para elaborar la curva de unión del anticuerpo secundario en función de la concentración antigénica, a partir de la cual pueden deducirse las concentraciones del antígeno presentes en las soluciones estudiadas. Cuando esta prueba se realiza con dos anticuerpos monoclonales, un aspecto fundamental es que estos anticuerpos identifiquen determinantes que no se encuentren superpuestos en la molécula del antígeno; si no, el anticuerpo secundario no consigue unirse.

Existe una variante clínica importante de los análisis de inmunofijación que permite explorar las muestras extraídas de los pacientes buscando la presencia de anticuerpos que sean específicos frente a un antígeno microbiano como indicadores de infección (p. ej., anticuerpos reactivos frente a proteínas pertenecientes al virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o al de la hepatitis B). En este caso, se añade una cantidad saturadora de antígeno con objeto de reproducir los pocillos que contienen anticuerpos ligados a la placa, o se fija directamente el propio antígeno a esta placa, y a continuación se procede a su unión en el suero del paciente a unas diluciones sucesivas. La cantidad de anticuerpo del paciente fijada al antígeno inmovilizado se determina mediante el uso de un segundo anticuerpo contra las inmunoglobulinas (Ig) humanas, que va ligado a enzimas o está radiomarcado.

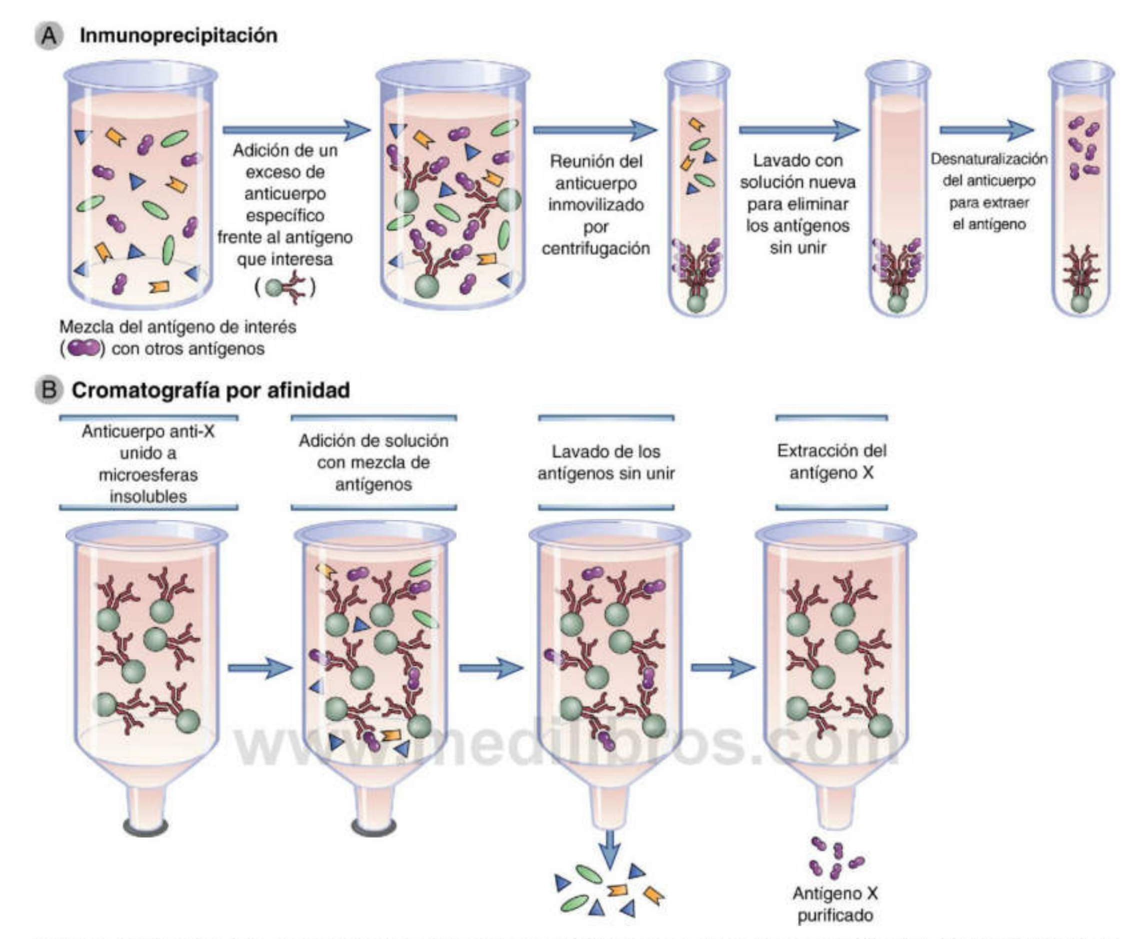





**FIGURA A-2 Aislamiento de un antígeno por inmunoprecipitación o cromatografía por afinidad. A.** Puede purificarse un antígeno concreto a partir de una mezcla de antígenos, presente en el suero o en otras soluciones, mediante la agregación de anticuerpos específicos frente a ese antígeno que estén ligados a microesferas insolubles. A continuación se lavan los antígenos sueltos y se recupera el antígeno buscado modificando el pH o la fuerza iónica de la solución, de modo que disminuya la afinidad de la unión antígeno-anticuerpo. La inmunoprecipitación puede emplearse como un medio de purificación, cuantificación o identificación de un antígeno. Muchas veces se analizan los antígenos purificados por inmunoprecipitación mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico. **B.** La cromatografía por afinidad se basa en el mismo principio que la inmunoprecipitación, excepto por que el anticuerpo va fijado a una matriz o a unas microesferas insolubles, normalmente en una columna. Este método se emplea a menudo para aislar antígenos solubles (en la imagen) o anticuerpos específicos frente a un antígeno inmovilizado.



## Identificación y purificación de proteínas

Los anticuerpos pueden utilizarse para purificar proteínas a partir de una solución o para identificarlas y caracterizarlas. Dos de los métodos empleados a menudo para identificar y purificar proteínas son la inmunoprecipitación y la cromatografía por afinidad. La inmunotransferencia es una técnica muy difundida para determinar la presencia de una proteína en una muestra biológica y su tamaño.

## Inmunoprecipitación y cromatografía por inmunoafinidad

La inmunoprecipitación es una técnica en la que se usa un anticuerpo específico frente a un antígeno proteínico en una mezcla de proteínas para identificar este antígeno específico (fig. A-2, *A*). El anticuerpo suele añadirse a una mezcla proteínica (habitualmente un lisado con detergente de células específicas), y se añade a la mezcla proteína A estafilocócica (o proteína G) unida de forma covalente a microesferas de agarosa. Las porciones Fab del anticuerpo se unen a la proteína diana, y la proteína A o la proteína G de las microesferas capturan la porción Fc del anticuerpo. Las proteínas que no se unen al anticuerpo se eliminan lavando las microesferas (mediante la adición repetida de detergente y centrifugación). La proteína específica que reconoce ahora el anticuerpo y que está unida a él puede separarse de las microesferas y disociarse del anticuerpo usando un desnaturalizador duro (como sodio dodecilsulfato), y las proteínas se separan mediante una electroforesis en gel de poliacrilamida-sodio dodecilsulfato (SDS-PAGE). Las proteínas pueden detectarse después de la electroforesis tiñendo el gel de poliacrilamida con una tinción de proteínas o mediante un análisis *Western blot* (descrito más adelante). Si la mezcla original contenía proteínas marcadas

con la sustancia radiactiva, las proteínas específicas inmunoprecipitadas por el anticuerpo pueden revelarse mediante autofluorografía o autorradiografía, y capturar las bandas proteínicas en una película de rayos X colocada sobre el gel de poliacrilamida-SDS seco que contiene las proteínas separadas.

La cromatografía por inmunoafinidad, una variante de la cromatografía por afinidad, es un método de purificación que se apoya en anticuerpos unidos a un soporte insoluble con el fin de purificar antígenos de una solución (fig. A-2, *B*). Los anticuerpos específicos frente al antígeno deseado suelen unirse de forma covalente a un soporte sólido, como microesferas de agarosa, y alojarse en una columna. Se pasa una mezcla compleja de antígenos a través de las microesferas para permitir que el anticuerpo reconozca a su antígeno y se una a él. Las moléculas sin unir se lavan y el antígeno unido se libera cambiando el pH o exponiéndolo a condiciones salinas altas o caotrópicas de otro tipo que rompan las interacciones entre el antígeno y el anticuerpo. Puede utilizarse un método parecido para purificar anticuerpos a partir de sobrenadantes de cultivos o líquidos naturales, como el suero, en primer lugar uniendo el antígeno a las microesferas y pasando después los sobrenadantes o el suero a través de él.

### *Western blotting*

El *Western blotting* (fig. A-3) se utiliza para identificar y determinar la cantidad relativa y la masa molecular de una proteína dentro de una mezcla de proteínas u otras moléculas. La mezcla se somete en primer lugar a una separación analítica, habitualmente mediante SDS-PAGE, de forma que las posiciones finales de diferentes proteínas en el gel sean función de su tamaño molecular. La serie de proteínas separadas se transfiere entonces desde el gel de poliacrilamida separado a la membrana de soporte mediante electroforesis, de forma que la membrana adquiere una réplica de la serie de macromoléculas separadas del gel. El SDS se desplaza de la proteína durante el proceso de transferencia y los determinantes antigénicos naturales suelen recuperarse a menudo a medida que se repliega la proteína. La posición del antígeno proteínico sobre la membrana puede entonces detectarse mediante la unión de un anticuerpo específico sin marcar a esa proteína (el anticuerpo primario), seguido de un segundo anticuerpo marcado que se una al anticuerpo primario. Este sistema proporciona información sobre el tamaño y cantidad del antígeno. En general, el segundo anticuerpo se marca con enzimas que generan señales quimioluminiscentes y dejan imágenes sobre la película fotográfica. También pueden utilizarse fluoróforos casi infrarrojos para marcar a los anticuerpos, y la luz producida por la excitación del fluoróforo proporciona una cuantificación más precisa del antígeno que la de los segundos anticuerpos marcados con enzimas. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica pueden aumentarse comenzando con proteínas inmunoprecipitadas en lugar de mezclas naturales de proteínas. Este procedimiento secuencial es especialmente útil para detectar interacciones entre proteínas. Por ejemplo, la asociación física de dos proteínas diferentes en la membrana de un linfocito puede establecerse mediante la inmunoprecipitación de un extracto pegado a una membrana usando un anticuerpo específico frente a una de las proteínas y la exploración mediante *Western blot* del inmunoprecipitado usando un anticuerpo específico frente a la segunda proteína que pueda haberse coinmunoprecipitado junto con la primera proteína.

La técnica de transferencia proteínica desde un gel a una membrana recibe el nombre de método *Western blotting* por un juego de palabras entre los bioquímicos. Southern es el apellido del primer científico que transfirió ADN desde un gel de separación hasta una membrana por transferencia capilar, procedimiento llamado desde entonces método de Southern. Por analogía, el término *Northern* se aplicó a la técnica de transferencia del ARN desde un gel hasta una membrana y *Western* a la transferencia de proteínas.

## Marcado y detección de antígenos en células y tejidos

Habitualmente se emplean anticuerpos específicos frente a los antígenos expresados o contenidos en un tipo celular concreto con el objetivo de identificar estas células en los tejidos o en las suspensiones celulares, y de separarlas a partir de las mezclas de poblaciones. En la ejecución de estos métodos, el anticuerpo puede marcarse con radioisótopos, ligarse a una enzima o, más a menudo, marcarse con fluorescencia, y a continuación se aplica un sistema de detección capaz de identificar el anticuerpo unido. También pueden utilizarse anticuerpos fijados a las microesferas magnéticas para aislar físicamente las células que expresan un antígeno específico.

## Citometría de flujo y clasificación celular activada por fluorescencia

Muchas veces pueden determinarse la estirpe tisular, la etapa de maduración o el estado de activación que presenta una célula analizando la expresión de diferentes moléculas en su superficie o en su interior. Esta técnica se lleva a cabo con frecuencia tiñendo la célula con unas sondas marcadas con fluorescencia específicas frente a esas moléculas y midiendo después la cantidad de fluorescencia emitida por la célula (fig. A-4). El citómetro de flujo es un instrumento especializado capaz de detectar la fluorescencia procedente de células sueltas en suspensión y determinar así el número de ellas que expresan la molécula a la que se encuentra unida la sonda fluorescente. Las suspensiones celulares se incuban con sondas que llevan marcadores fluorescentes, y se mide la cantidad ligada por cada célula integrante de la población después de pasarlas de una en una a través de un fluorímetro provisto de un haz incidente generado por el láser. Las proporciones relativas de una molécula concreta en las diversas poblaciones celulares pueden compararse entre sí tiñendo cada una con la misma sonda y determinando el grado de fluorescencia emitido. Para preparar los análisis citométricos de flujo, las suspensiones celulares se tiñen con las sondas fluorescentes elegidas. Lo más habitual es que estas sondas sean anticuerpos específicos frente a una molécula de la superficie celular y estén marcados con fluorocromos. Si no, las moléculas citoplásmicas también pueden teñirse debido a la permeabilización transitoria de las células, lo que ofrece las condiciones adecuadas para que los anticuerpos marcados atraviesen la membrana plasmática. Aparte de los anticuerpos, con la citometría de flujo pueden detectarse diversos indicadores fluorescentes que manifiestan las concentraciones iónicas en el citoplasma y el potencial de oxidorreducción. Los estudios del ciclo celular pueden llevarse a cabo mediante análisis por citometría de flujo de las células teñidas con sondas fluorescentes unidas al ADN, como el yoduro de propidio. El uso de sondas fluorescentes, como anexina V, también sirve para identificar las células en apoptosis, por su unión a los fosfolípidos cuya exposición sea anormal debido al proceso de destrucción en las células. Los citómetros

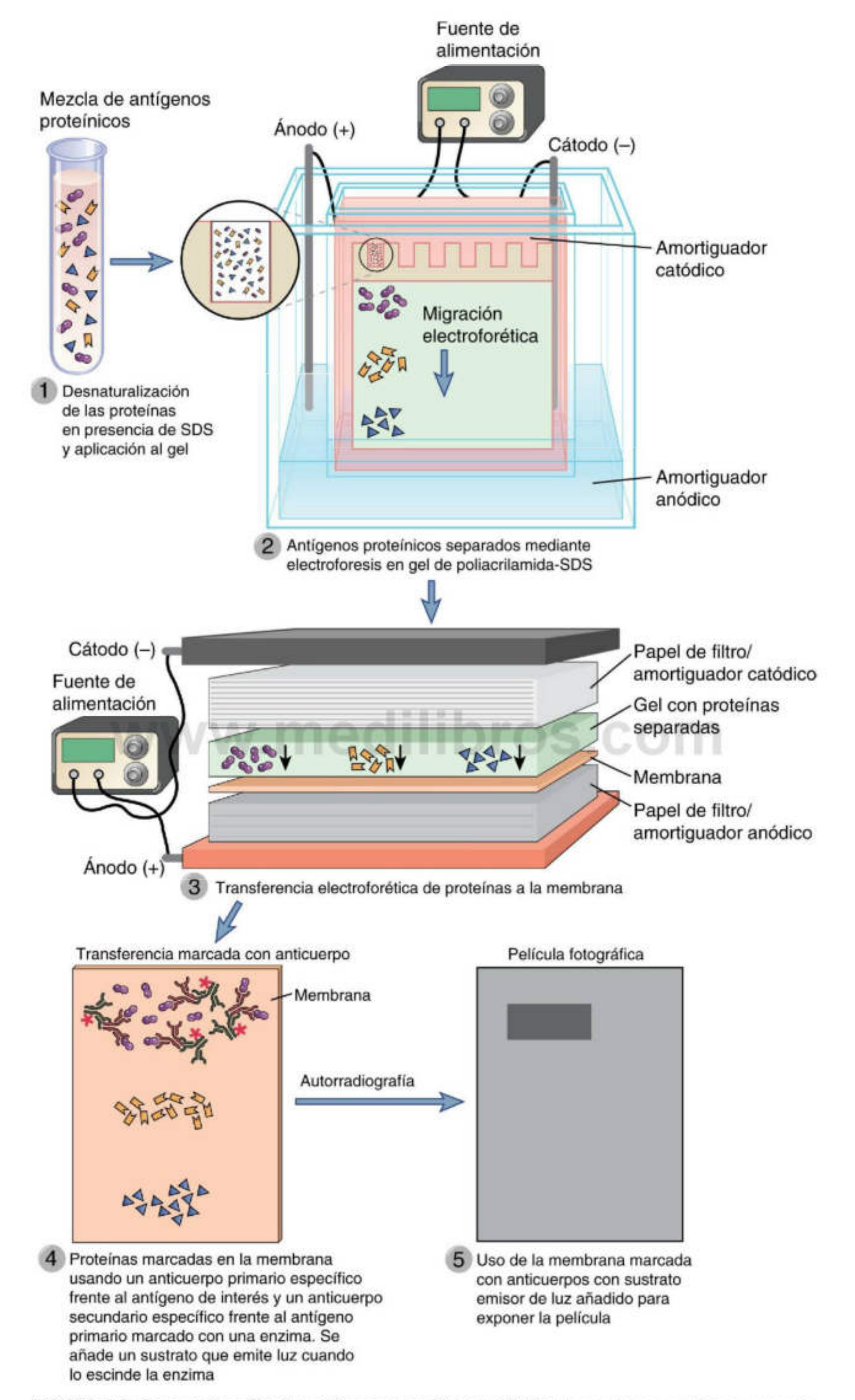



**FIGURA A-3 Caracterización de antígenos por *Western blotting*.** Los antígenos proteínicos, separados mediante una electroforesis en gel de poliacrilamida-sodio dodecilsulfato (SDS) y transferidos a una membrana, pueden detectarse con un anticuerpo que se revela, a su vez, con un segundo anticuerpo que puede estar conjugado con una enzima, como la peroxidasa de rábano, o un fluoróforo.

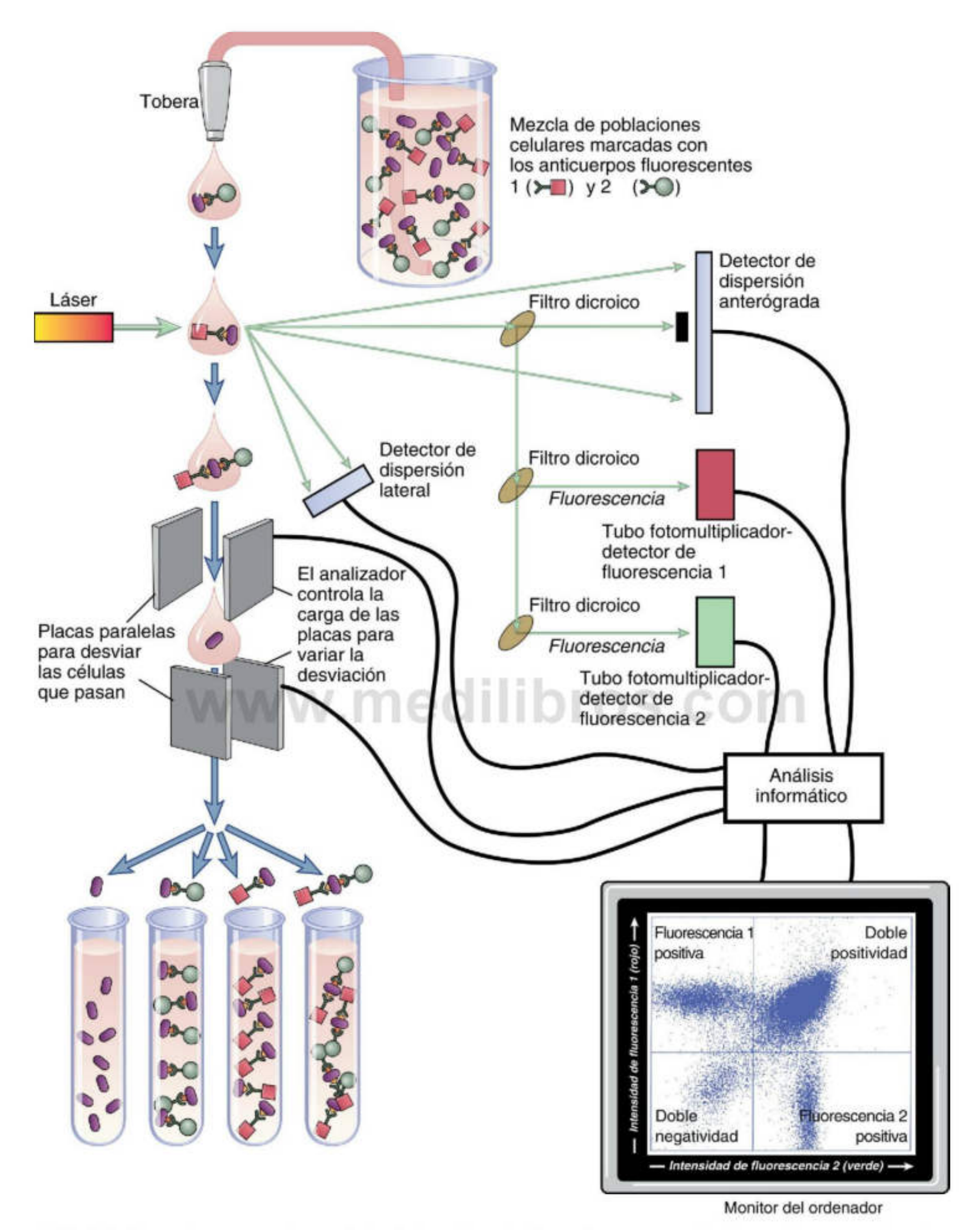



**FIGURA A-4 Principio de la citometría de flujo y de la clasificación celular activada por fluorescencia.** El haz de láser incidente tiene una longitud de onda determinada, y se analiza la dispersión anterógrada y lateral de la luz que sale de la muestra, así como la luz fluorescente de dos longitudes de onda como mínimo que depende de los fluorocromos ligados a los anticuerpos. La separación representada aquí se basa en dos marcadores antigénicos (clasificación bicromática). Los instrumentos modernos pueden analizar y separar poblaciones celulares con tres sondas de color diferentes o más.

de flujo modernos son capaces de detectar sin problemas un mínimo de tres señales fluorescentes de diversos colores, cada una vinculada a un anticuerpo o a otra sonda diferente. Esta técnica permite analizar simultáneamente la expresión de muchas combinaciones de moléculas distintas en una célula. Además de detectar las señales fluorescentes, los citómetros de flujo también miden las propiedades de dispersión anterógrada y lateral de la luz procedente de las células, lo que manifiesta su tamaño y su complejidad interna, respectivamente. Esta información suele utilizarse para distinguir los diversos tipos celulares. Por ejemplo, en comparación con los linfocitos, los neutrófilos dan lugar a una dispersión lateral mayor debido a sus gránulos citoplásmicos, y los monocitos provocan una dispersión anterógrada mayor debido a su tamaño.

Una técnica recién desarrollada basada en anticuerpos llamada citometría de masa combina la técnica del flujo de una sola célula de los citómetros de flujo con la espectrometría de masas. El dispositivo que se ha comercializado para este propósito se llama **CyTOF,** donde «TOF» indica que es un citómetro de masa del tipo tiempo de vuelo (*time-of-flight*, en inglés). Los anticuerpos específicos frente a las moléculas de interés se marcan con uno entre un gran número de metales pesados, usando un metal diferente para cada especificidad de anticuerpo. Estos anticuerpos se incuban con la población celular que se va a estudiar, y las células se analizan con el instrumento CyTOF que realiza la espectrometría de masas de cada célula. Al contrario que las marcas fluorescentes, pueden resolverse sin solapamiento muchas marcas de metales pesados diferentes mediante la espectrometría de masas, lo que permite detectar hasta 100 moléculas diferentes en una sola célula.

## Purificación de células

Un clasificador celular activado por fluorescencia constituye una adaptación del citómetro de flujo que permite separar las poblaciones celulares según la sonda fluorescente a la que se unan y la cantidad en la que lo hagan. Esta técnica se lleva a cabo mediante la desviación diferencial de las células sometidas a unos campos electromagnéticos cuya potencia y dirección varíen en función de la intensidad medida de la señal fluorescente (v. fig. A-4). Las células pueden marcarse con anticuerpos que hayan incorporado la fluorescencia *ex vivo*, o, en el caso de los estudios con animales de experimentación, el marcado puede efectuarse en vivo mediante la expresión de transgenes que codifiquen proteínas fluorescentes, como la proteína fluorescente verde. (La tecnología transgénica se describirá más adelante en este mismo apéndice.)

Otra técnica habitual para purificar las células dotadas de un fenotipo especial se basa en los anticuerpos ligados a microesferas magnéticas. Estos «reactivos inmunomagnéticos» se unirán a determinadas células, según la especificidad del anticuerpo empleado, y a continuación pueden extraerse de la suspensión aquellas células ligadas por medio de un potente imán.

## Inmunofluorescencia e inmunohistoquímica

Pueden emplearse anticuerpos para identificar la distribución anatómica de un antígeno en el interior de un tejido o de los compartimentos celulares. Para ello, se incuba el tejido o la célula con un anticuerpo marcado con un fluorocromo o una enzima, y la posición que ocupe el marcado, determinada con el microscopio adecuado, sirve para deducir la ubicación del antígeno. En la primera versión de este método, llamada inmunofluorescencia, el anticuerpo se marcaba con un colorante fluorescente y se le dejaba unirse a una monocapa de células o a un corte del tejido congelado. Las células o los tejidos teñidos se examinaban con un microscopio de fluorescencia para localizar el anticuerpo. A pesar de su sensibilidad, el microscopio de fluorescencia no es la herramienta ideal para identificar con detalle las estructuras de una célula o de un tejido, debido a un cociente entre señal y fondo bajo. Este problema se ha superado con la llegada de nuevas técnicas, como la microscopia confocal, que emplea la tecnología del corte óptico para filtrar la luz fluorescente desenfocada, y la microscopia bifotónica, que impide su formación. Otra posibilidad consiste en combinar los anticuerpos con enzimas capaces de convertir un sustrato incoloro en una sustancia insoluble coloreada que precipite en la posición ocupada por la enzima. A continuación basta con utilizar un microscopio óptico corriente para localizar el anticuerpo en la célula o en el tejido teñido. La variante más difundida de este método recurre a la enzima peroxidasa de rábano, y el método suele citarse como técnica de la inmunoperoxidasa. Otra enzima usada con frecuencia es la fosfatasa alcalina. Existen diversos anticuerpos acoplados a distintas enzimas cuyo uso conjunto sirve para obtener una localización bicromática simultánea de diferentes antígenos. En otras variaciones de este método, el anticuerpo puede asociarse a una sonda electrodensa, como el oro coloidal, y determinarse su ubicación a escala subcelular por medio de un microscopio electrónico, técnica denominada microscopia inmunoelectrónica. También se han aplicado partículas de oro de tamaños diferentes para localizar a la vez distintos antígenos a nivel ultraestructural.

En todos los métodos inmunomicroscópicos, las señales pueden realzarse mediante el empleo de las técnicas en sándwich. Por ejemplo, en vez de unirla a un anticuerpo específico murino dirigido contra el antígeno de interés, la peroxidasa de rábano puede ligarse a un segundo anti-anticuerpo (p. ej., el anticuerpo de conejo contra la Ig de ratón), que sirve para fijarla al primer anticuerpo sin marcar. Cuando el marcado se une directamente al anticuerpo primario específico, el método recibe el nombre de directo; cuando lo hace a un anticuerpo secundario o hasta terciario, el método pasa a ser indirecto. En los métodos indirectos pueden utilizarse algunas veces otras moléculas diferentes a los anticuerpos. Por ejemplo, tanto la proteína estafilocócica A, que se une a la IgG, como la avidina, que lo hace a los anticuerpos primarios marcados con biotina, se prestan a combinarse con fluorocromos o enzimas.

## Medida de las interacciones entre el antígeno y el anticuerpo

En muchas situaciones es importante conocer la afinidad de un anticuerpo por un antígeno. Por ejemplo, la utilidad de un anticuerpo monoclonal como reactivo experimental o terapéutico depende de este aspecto. La afinidad de un anticuerpo por su antígeno puede medirse directamente en el caso de los antígenos pequeños (p. ej., haptenos) por un método denominado diálisis de equilibrio (fig. A-5). En este procedimiento, la solución portadora del anticuerpo queda confinada dentro de una membrana «semipermeable» de celulosa porosa y sumergida en otra solución que contiene el antígeno. (En este contexto, semipermeable significa que las moléculas pequeñas, como el antígeno, pueden atravesar los poros de la membrana con libertad, pero no las macromoléculas, como el anticuerpo.)

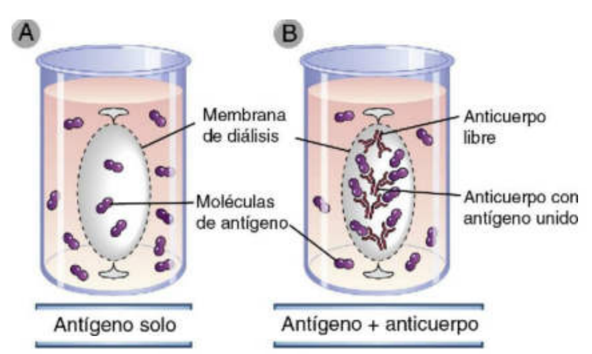



**FIGURA A-5 Análisis de la unión antígeno-anticuerpo por diálisis de equilibrio.** En presencia del anticuerpo **(B)**, la cantidad de antígeno contenido en el interior de la membrana de diálisis aumenta en comparación con lo que sucede cuando falta **(A)**. Tal como se describe en el texto, esta diferencia, ocasionada por la unión del anticuerpo al antígeno, puede emplearse para medir la afinidad del anticuerpo hacia él. Este experimento solo puede llevarse a cabo cuando el antígeno es una molécula pequeña (p. ej., un hapteno), capaz de atravesar con libertad la membrana de diálisis.

Si dentro del compartimento envuelto por la membrana no hay anticuerpo, el antígeno presente en la solución que lo baña entra hasta que la concentración de su interior coincida exactamente con la que hay en el exterior. Otra manera de contemplar el sistema señala que, en la situación de equilibrio dinámico, el antígeno entra y sale del compartimento rodeado por la membrana justo a la misma velocidad. Sin embargo, cuando el anticuerpo está dentro de la membrana, la cantidad neta de antígeno que hay en su interior al alcanzar el equilibrio crece al sumar aquella parte que se encuentre ligada al anticuerpo. Este fenómeno sucede porque el antígeno libre es el único que puede difundirse a través de la membrana, y en el estado de equilibrio, su concentración sin unir debe ser idéntica dentro y fuera de la membrana. El grado que aumente el antígeno dentro de la membrana depende de su concentración, la concentración del anticuerpo y la constante de disociación ($K_d$) que posea la interacción de su unión. Para calcular esta $K_d$, hay que medir las concentraciones del antígeno y del anticuerpo, por espectroscopia o por otros medios.

Un modo alternativo para determinar la $K_d$ consiste en obtener las velocidades de formación y disociación de los complejos antígeno-anticuerpo. Sus valores dependen, en parte, de las concentraciones del anticuerpo y del antígeno, así como de la afinidad de la interacción. Todas las variables, excepto las concentraciones, pueden resumirse como constantes de la velocidad, y la constante de la velocidad de asociación ($K_{on}$) y la constante de la velocidad de disociación ($K_{off}$) se calculan por medios experimentales mediante la determinación de las concentraciones y las velocidades reales de asociación y de disociación, respectivamente. El cociente $K_{off}/K_{on}$ permite anular todas las variables que no estén relacionadas con la afinidad, y es exactamente igual a la constante de disociación $K_d$. Por tanto, la $K_d$ puede medirse en un estado de equilibrio por la diálisis de equilibrio o calcularse a partir de las constantes de la velocidad medidas en condiciones de desequilibrio.

Otro método, que se usa más en la actualidad, para medir la cinética de las interacciones antígeno-anticuerpo depende de la resonancia del plasmón superficial. En este método, un instrumento biosensor especializado (como Biacore) usa un método óptico para medir la afinidad de un anticuerpo que pasa sobre un antígeno inmovilizado sobre una película metálica. Una fuente de luz se centra sobre esta película a través de un prisma con un ángulo específico (resonancia), y la luz reflejada proporciona una lectura de la resonancia del plasmón superficial. La adsorción de un anticuerpo por el antígeno altera la lectura de la resonancia del plasmón superficial, y esta alteración puede proporcionar información sobre la afinidad.

## RATONES TRANSGÉNICOS E INACTIVACIÓN GÉNICA DIRIGIDA

Tres métodos importantes y relacionados para estudiar los efectos funcionales de productos génicos específicos en vivo son la creación de ratones transgénicos tradicionales que expresen de forma ectópica un gen particular en un tejido definido; la creación de ratones con genes «inactivados» *(knockout)*, en los que se utiliza una interrupción dirigida para anular la función de un gen particular; y la generación de ratones *«knockin»* (en contraposición al término *knockout*), en los que se reemplaza un gen existente en línea germinal por una versión modificada de sí mismo. El método *knockin* podría reemplazar una versión normal de un gen por una versión mutada o, en principio, «corregir» un gen mutado existente por una versión «normal». Estas técnicas realizadas con ratones a los que se han introducido modificaciones génicas se han usado ampliamente para analizar muchos fenómenos biológicos, como el desarrollo, la activación y la tolerancia de los linfocitos.

Para crear ratones transgénicos tradicionales se introducen secuencias de ADN ajenas, llamadas transgenes, en el pronúcleo de un óvulo fecundado de ratón, y el cigoto resultante se implanta en los oviductos de una hembra seudopreñada. Si en los pronúcleos se inyectan varios cientos de copias del mismo gen, normalmente alrededor del 25% de los ratones que nacen son transgénicos. Entre 1 y 50 copias del transgén se incorporan en tándem a la altura de un punto aleatorio de rotura en un cromosoma y ulteriormente se heredan como un rasgo mendeliano simple. Dado que la integración suele suceder antes de que se replique el ADN, la mayor parte de las crías transgénicas (más o menos el 75%) lleva el transgén en todas sus células, incluidas las germinativas. En la mayoría de los casos, la integración del ADN ajeno no interrumpe el funcionamiento de los genes endógenos. Además, cada ratón de partida que porte el transgén es heterocigoto, y de él pueden surgir líneas homocigóticas.

El gran valor de la técnica transgénica reside en que puede utilizarse para expresar genes en tejidos concretos mediante la unión de sus secuencias codificadoras a las secuencias reguladoras que, en condiciones normales, impulsan la expresión selectiva de los genes en ese tejido. Por ejemplo, pueden emplearse promotores y potenciadores linfáticos para expresar en abundancia genes en los linfocitos, como los genes reordenados de los receptores del antígeno, y el promotor de la insulina sirve para expresar genes en las células β de los islotes pancreáticos. En muchos capítulos de este libro se mencionan ejemplos sobre la utilidad que tienen estos métodos para estudiar el sistema inmunitario. Los transgenes también pueden expresarse bajo el control de algún elemento promotor que responda a la acción de un fármaco o de una hormona, como la tetraciclina o los estrógenos. En estos casos, la transcripción del transgén queda controlada a voluntad mediante la administración de la sustancia inductora.

Un método poderoso para obtener modelos animales de un trastorno monógeno, y el modo más definitivo de comprobar las funciones obligatorias cumplidas por un gen en vivo, consiste en la creación de ratones que lleven genes inactivados mediante su mutación o su ruptura dirigida. Esta técnica se basa en el fenómeno de la recombinación homóloga. Por ejemplo, si se introduce un gen exógeno en una célula por electroporación, puede integrarse al azar en el genoma celular. Sin embargo, si el gen contiene secuencias homólogas a un gen endógeno, tenderá a recombinarse preferentemente con las secuencias endógenas y las reemplazará. Para seleccionar aquellas células que hayan experimentado una recombinación homóloga, se recurre a una estrategia de selección basada en el uso de fármacos. El fragmento del ADN homólogo que se pretende introducir en una célula se coloca en un vector que contiene un gen de resistencia a la neomicina y un gen de la timidina cinasa *(tk)* vírica como rasgos peculiares (fig. A-6, *A*). Este vector dirigido se elabora de modo que el gen de resistencia a la neomicina se agregue siempre al ADN cromosómico, pero, en cambio, el gen *tk* se pierda cada vez que se produzca la recombinación homóloga (a diferencia de la inserción aleatoria). El vector se introduce en las células, que crecen en un ambiente con neomicina y ganciclovir, fármaco que al metabolizar la timidina cinasa genera un producto mortal. Las células en las que el gen se integra al azar serán resistentes a la neomicina, pero acabarán destruidas por el ganciclovir, mientras que las células en las que haya producido la recombinación homóloga serán resistentes a ambos fármacos, porque no llevarán incorporado el gen *tk*. Esta selección positiva-negativa garantiza que el gen introducido en las células supervivientes haya sufrido una recombinación homóloga con las secuencias endógenas. La presencia del ADN añadido en medio de un gen endógeno suele alterar las secuencias de codificación y suprimir la expresión o el funcionamiento de ese gen. Además, es posible diseñar los vectores dirigidos de manera que la recombinación homóloga dé lugar a la eliminación de un exón o más en el gen endógeno.

Para generar un ratón que porte una alteración o una mutación elegida en un gen, se emplea un vector dirigido que lo perturbe antes en una estirpe de células troncales embrionarias (ES) murinas. Las células ES son pluripotentes, derivan de embriones de ratón y tienen la capacidad de propagarse y verse inducidas para su diferenciación en cultivo, o de incorporarse a un blastocisto de ratón, que puede implantarse en una madre seudopreñada y llevarse a término. Un aspecto reseñable en este sentido es que la descendencia de las células ES sigue un desarrollo normal hasta los tejidos maduros que expresarán los genes exógenos una vez transfectados a dichas células. Por tanto, el vector dirigido diseñado para alterar un gen concreto se introduce en las células ES, y se procede a seleccionar las colonias en las que haya acontecido la recombinación homóloga (en un cromosoma) por medio de fármacos, tal como se ha descrito antes (fig. A-6, *B*). La presencia de la recombinación buscada se verifica analizando el ADN con técnicas como la hibridación según el método de Southern o la RCP. Las células ES seleccionadas se inyectan en los blastocistos, que se implantan en hembras seudopreñadas. Los ratones surgidos serán una quimera con respecto a una alteración o una mutación heterocigótica, es decir, una parte de los tejidos derivarán de las células ES y otra parte del resto del blastocisto normal. Las células germinativas también suelen ser quimeras, pero, como son haploides, tan solo algunas de ellas van a contener la copia cromosómica con el gen alterado (mutado). Si los ratones que constituyen una quimera se cruzan con animales normales (sin ninguna alteración génica) y los espermatozoides o los óvulos que lleven el cromosoma con la mutación se fusionan a su pareja intacta, todas las células de la prole derivadas de dicho cigoto serán heterocigóticas respecto a la mutación (lo que se denomina transmisión por la línea germinal). Estos ratones heterocigóticos pueden aparearse

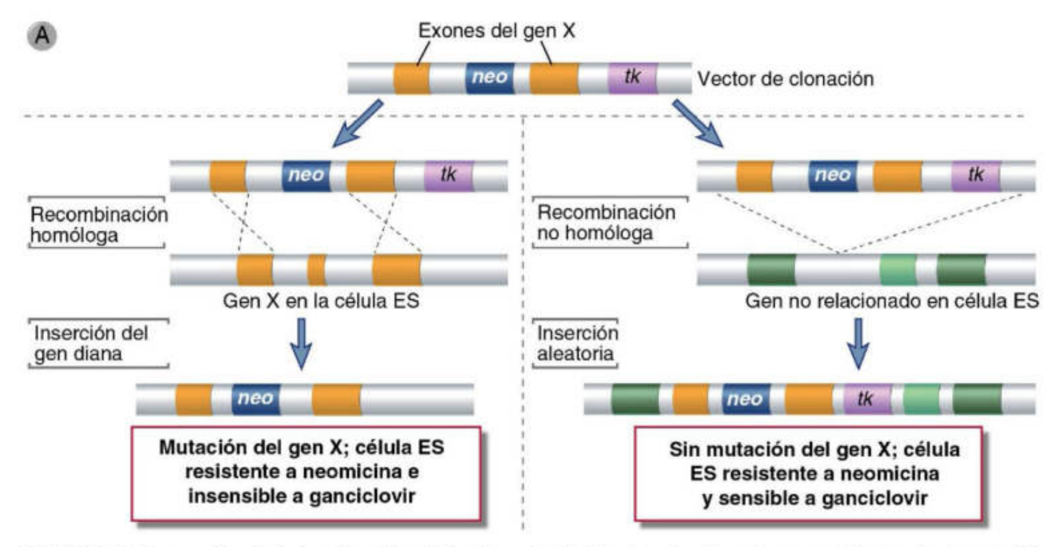



**FIGURA A-6 Generación de la inactivación génica *(knockout)*. A.** La alteración del gen X en una célula troncal embrionaria (ES) se lleva a cabo por recombinación homóloga. Se efectúa la transfección de una población de células ES por medio de un vector que contiene secuencias homólogas a dos exones del gen X situados a los lados de un gen de resistencia a la neomicina *(neo)*. El gen *neo* sustituye o rompe uno de los exones del gen X en la recombinación homóloga. El gen de la timidina cinasa *(tk)*, presente en el vector, se introducirá en el genoma solo si produce una recombinación aleatoria no homóloga.

*(Continúa)*

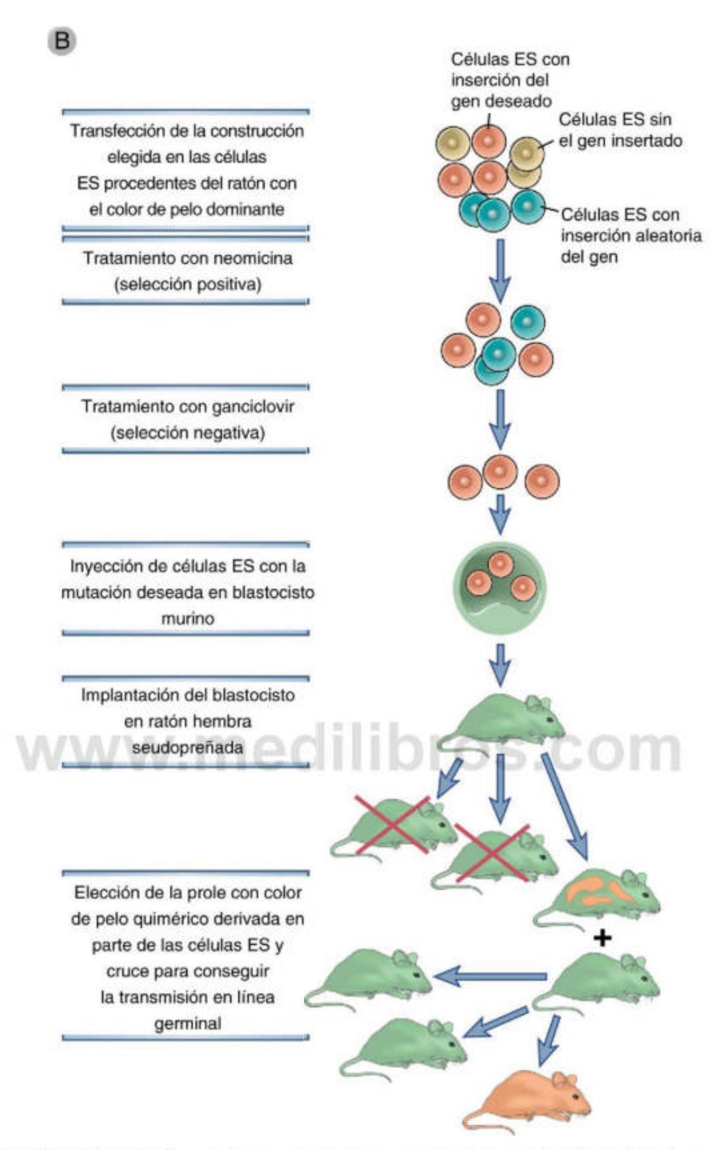





**FIGURA A-6** ***(Cont.)*** **B.** Se seleccionan con neomicina y ganciclovir las células ES transfectadas con el vector, de modo que solo sobreviven aquellas con la inserción deseada (recombinación homóloga). A continuación, estas células se inyectan en un blastocisto, que después se implanta en el útero de una hembra seudopreñada. Así se formará un ratón que es una quimera, en la que parte de sus tejidos derivan de la célula ES portadora de la mutación de interés en el gen X. Estos ratones híbridos se identifican por el color mixto de su pelo, que reúne el de la cepa de la que proceden las células ES y el de la cepa de la que procede el blastocisto. Si la mutación está en las células germinativas, puede propagarse a través de cruces sucesivos.

entre sí y producir animales que van a ser homocigóticos con respecto a la mutación según una frecuencia previsible por segregación mendeliana simple. Estos ratones con los genes inactivados no expresan el gen elegido.

La recombinación homóloga también puede utilizarse para sustituir una secuencia génica normal por una versión modificada del mismo gen (o de otro gen), lo que crea una cepa de ratones *knockin*. Los ratones *knockin* pueden utilizarse para evaluar las consecuencias biológicas de un cambio en una sola base, por ejemplo, a diferencia de la eliminación de un gen. El método *knockin* podría usarse, en principio, también para reemplazar un gen defectuoso por uno normal. En ciertas circunstancias, puede colocarse un gen diferente en un lugar definido del genoma mediante el uso de la estrategia *knockin* en lugar de un lugar aleatorio como en los ratones transgénicos tradicionales. Los métodos *knockin* se emplean cuando

es deseable que ciertas secuencias endógenas de ADN regulen la expresión del transgén, como pueden ser un potenciador o una región promotora concretas. En este caso, el vector contiene un gen exógeno que codifica un producto deseado, así como secuencias homólogas a un gen endógeno que son necesarias para dirigirse al lugar de recombinación.

Aunque la estrategia tradicional de selección dirigida de genes ha resultado muy útil en la investigación inmunológica, el método posee algunas limitaciones. En primer lugar, la mutación de un gen durante el desarrollo puede compensarse con la expresión alterada de otros productos génicos y, por tanto, verse oscurecida la función del gen seleccionado. Segundo, en un ratón con genes inactivados del modo tradicional *(knockout)* no es fácil evaluar la importancia de un gen en un solo tejido o en un solo momento del desarrollo. En tercer lugar, en el genoma del animal queda introducido de forma permanente un gen marcador de selección funcional, como el gen de resistencia a la neomicina, y esta alteración podría tener consecuencias imprevisibles en su fenotipo. Un perfeccionamiento importante en la tecnología de la inactivación génica *(knockout)* que es capaz de superar muchas de estas desventajas es un abordaje de tipo «condicional». Una estrategia condicional utilizada con frecuencia aprovecha el sistema de recombinación Cre/*loxP* derivado de los bacteriófagos. La enzima Cre es una recombinasa del ADN que reconoce una estructura de 34 bp llamada *loxP*, y la enzima media la eliminación de segmentos génicos flanqueados por dos lugares *loxP* en la misma orientación. Para generar ratones con genes marcados con *loxP*, se construyen vectores dirigidos con un lugar *loxP* flanqueando al gen de resistencia a la neomicina en un extremo y un segundo lugar *loxP* que flanquee las secuencias homólogas a la diana por el otro extremo. Estos vectores se transfectan a células ES y a ratones portadores del gen flanqueado por *loxP*, pero que aún sigan siendo funcionales según la descripción facilitada para los ratones con genes inactivados de la forma tradicional. A continuación, la cepa portadora del gen elegido flanqueado por *loxP (floxed)* se cruza con una segunda cepa de ratones que lleven el transgén *cre*. En la prole obtenida, la expresión de la recombinasa Cre participará en la supresión del gen de interés. Así, se eliminarán las secuencias normales y el gen de resistencia a la neomicina. Hay que destacar que la expresión del gen *cre* y, por tanto, la supresión del gen elegido pueden quedar restringidas a ciertos tejidos o a unos momentos especificados si se utilizan las construcciones del transgén *cre* con diversos promotores. Por ejemplo, la eliminación selectiva de un solo gen en los macrófagos y los granulocitos puede conseguirse usando un ratón transgénico que contenga el transgén *cre*, en el que *cre* es dirigido por un promotor de lisozima, o la pérdida selectiva de un gen solo en los linfocitos T reguladores puede conseguirse usando un promotor de *foxp3* que dirige un transgén *cre*. Otra posibilidad consiste en utilizar un promotor inducible por esteroides, de manera que la expresión de Cre y la supresión génica ulterior solo sucedan en los ratones después de recibir una dosis de dexametasona. Se han ideado otras muchas variaciones de esta técnica con el fin de crear mutantes condicionales. La tecnología del Cre/*loxP* también puede utilizarse para generar ratones *knockin*. En este caso, los lugares de *loxP* se sitúan en el vector dirigido flanqueando al gen de resistencia de la neomicina y las secuencias homólogas, pero no flanquean las secuencias génicas sustituidas *(knockin)*. Por tanto, después de la supresión a través de *cre*, el gen exógeno permanece en el genoma en el lugar seleccionado.



La tecnología de la inactivación de genes se ha aplicado para crear ratones «informadores» en los que células que normalmente expresarían una proteína particular expresarán una molécula fluorescente al mismo tiempo que la proteína original. Esto se consigue sustituyendo el gen original por un transgén que codifique la proteína informadora fluorescente y la proteína original, ambas bajo el control del promotor y potenciador originales. Se han obtenido ratones informadores que permiten visualizar células inmunitarias de subgrupos particulares en vivo, como los ratones en los que los linfocitos $T_H17$ productores de IL-17 también expresan una proteína fluorescente. Estas células pueden detectarse usando microscopia fluorescente intravital. Las células que expresan los genes informadores también pueden aislarse vivas y someterse a estudios funcionales *ex vivo*, incluso aunque el gen original informado sea un factor de transcripción nuclear cuya expresión solo sería detectable por métodos que matarían a las células. Por ejemplo, pueden aislarse linfocitos T reguladores vivos mediante clasificación por FACS de ganglios linfáticos procedentes de un ratón informador que expresa una proteína fluorescente verde a la vez que el factor de transcripción FoxP3.

Una nueva forma de generar mutaciones en líneas celulares, así como en células ES, utiliza una modificación de un sistema de defensa bacteriano contra ADN extraño llamado sistema CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas con espacios intermedios regulares, del inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*)/Cas9 (nucleasa asociada a CRISPR 9). En el gen que edita su variación, un ARN guía se hibrida con una secuencia diana de ADN elegida y se permite a la nucleasa Cas9 generar una rotura dirigida en la doble cadena. Aunque tal rotura puede romper un gen, la transfección conjunta de un plásmido con una versión mutada de la secuencia diana permite una recombinación homóloga eficiente y la creación de una mutación dirigida por inserción *(knockin)*. Este es el sistema más rápido para generar mutaciones por inactivación *(knockout)* o inserción *(knockin)* en líneas celulares o líneas germinales de animales experimentales.

## MÉTODOS PARA ESTUDIAR LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS T

Nuestros conocimientos actuales sobre los fenómenos celulares que suceden durante la activación de los linfocitos T se basan en toda una serie de técnicas experimentales que provocan este fenómeno en distintas poblaciones de estas células a partir de estímulos concretos y miden sus respuestas funcionales. Los experimentos de laboratorio han facilitado una gran cantidad de información sobre los cambios que ocurren en un linfocito T al verse estimulado por un antígeno. Hace menos tiempo se han ideado varias técnicas encaminadas a estudiar su proliferación, la expresión de citocinas y su redistribución anatómica como respuesta a la activación antigénica en vivo. Los nuevos enfoques experimentales han resultado especialmente útiles para estudiar la puesta en marcha de los linfocitos T vírgenes y la localización de los linfocitos T memoria específicos frente a un antígeno tras decaer la respuesta inmunitaria.

### Activación policlonal de los linfocitos T

Los ***activadores policlonales*** de los linfocitos T se unen a muchos o todos los complejos receptores del linfocito T (TCR), independientemente de su especificidad, y activan los linfocitos

T de formas similares a los complejos péptido-MHC situados en las células presentadoras de antígenos (APC). Los activadores policlonales se utilizan, sobre todo, en el laboratorio para activar linfocitos T aislados de la sangre humana o de los tejidos linfáticos de animales experimentales. Los activadores policlonales también pueden usarse para activar linfocitos T de especificidad antigénica desconocida y pueden dar lugar a una respuesta detectable en mezclas de poblaciones de linfocitos T vírgenes, incluso aunque la frecuencia de linfocitos específicos frente a cualquier antígeno sea demasiado baja para desencadenar una respuesta detectable. Las proteínas vegetales poliméricas ligadoras de glúcidos llamadas lectinas, como la concavalina A y la fitohemaglutinina, son un grupo usado con frecuencia de activadores policlonales del linfocito T. Estas lectinas se unen específicamente a ciertos azúcares situados en las glucoproteínas de la superficie del linfocito T, como las proteínas TCR y CD3, y, por ello, estimulan a los linfocitos T. Los anticuerpos específicos frente a epítopos estructurales invariantes de las proteínas TCR o CD3 también actúan como activadores policlonales de los linfocitos T. A menudo es necesario inmovilizar estos anticuerpos en superficies sólidas o microesferas o entrecruzarlos con anti-anticuerpos secundarios para inducir respuestas de activación óptimas. Como los activadores policlonales solubles no suministran las señales coestimuladoras que normalmente facilitan las APC, a menudo se emplean junto con anticuerpos que estimulen los receptores de los coestimuladores, como el anti-CD28 o el anti-CD2. Los superantígenos, otra clase de estímulo policlonal, se unen a todos los linfocitos T que expresen un tipo concreto de cadena β del TCR y los activan (v. fig. 16-2). Los linfocitos T de cualquier especificidad antigénica también pueden estimularse con reactivos farmacológicos, como la combinación del éster de forbol PMA y el ionóforo del calcio ionomicina, que simulan las señales generadas por el complejo TCR.

### Activación inducida por el antígeno de poblaciones policlonales de linfocitos T

Pueden obtenerse poblaciones policlonales de linfocitos T normales enriquecidas con linfocitos T específicos frente a un antígeno particular a partir de la sangre y los órganos linfáticos periféricos de los sujetos después de la inmunización con el antígeno. La inmunización sirve para multiplicar el número de linfocitos T específicos frente al antígeno en cuestión, que después pueden reestimularse en el laboratorio si se agregan a los linfocitos T el antígeno y las APC con el MHC correspondiente. Este planteamiento puede utilizarse para estudiar la activación inducida por un antígeno de una población mixta de linfocitos T que expresen muchos TCR diferentes que ya hubiera sido activada antes («sensibilizada»), pero el método no permite analizar las respuestas de los linfocitos T vírgenes.

### Activación inducida por el antígeno de poblaciones de linfocitos T con una sola especificidad antigénica

Las poblaciones monoclonales de linfocitos T, que expresan TCR idénticos, han resultado útiles para realizar análisis funcionales, bioquímicos y moleculares. La limitación de la que adolecen estriba en su perduración como líneas de cultivo tisular a largo plazo y, por tanto, el peligro de presentar una divergencia fenotípica con los linfocitos T normales en vivo. Uno de los tipos de población monoclonal de linfocitos T empleada a menudo en el campo de la inmunología experimental consiste en un clon de linfocitos T específico frente a un antígeno. Dichos clones proceden del aislamiento de linfocitos T de personas inmunizadas, tal como se describió al hablar de los linfocitos T policlonales, seguido de la estimulación repetida en el laboratorio con el antígeno inmunizador más las APC con el MHC emparejado, sumado a la clonación de las células que respondan a un solo antígeno en medios semisólidos o líquidos de dilución limitada. La especificidad de las respuestas a un antígeno puede medirse sin problemas en estas poblaciones, ya que todas las células pertenecientes a una línea celular clonada poseen los mismos receptores y han sido seleccionadas para crecer en respuesta a un complejo antígeno-MHC conocido. Se han establecido clones de linfocitos T cooperadores y citotóxicos procedentes de ratones y seres humanos. Otras poblaciones monoclonales de linfocitos T usadas en el estudio de la activación del linfocito T son los hibridomas de linfocitos T específicos frente a un antígeno, que se producen como los hibridomas de linfocitos B (v. fig. 5-9), y líneas tumorales derivadas de linfocitos T establecidas en el laboratorio tras la eliminación de linfocitos T malignos de animales o seres humanos con leucemias o linfomas de linfocitos T. Aunque algunas líneas derivadas de tumores expresan complejos TCR funcionales, no se conocen sus especificidades antigénicas, y las células suelen estimularse con activadores policlonales con fines experimentales. La línea Jurkat, procedente de una célula humana de la leucemia de linfocitos T, es un ejemplo de una línea tumoral cuyo uso está difundido como modelo para estudiar la transmisión de las señales en los linfocitos T.

Los ratones que expresan un TCR transgénico son una fuente de linfocitos T homogéneos con un fenotipo normal e idénticas especificidades antigénicas cuyo uso ha cobrado una gran difusión para realizar análisis experimentales en el laboratorio y en vivo. Si los genes reordenados de las cadenas α y β de un solo TCR de especificidad conocida se expresan como un transgén en los ratones, la mayor parte de los linfocitos T maduros pertenecientes a estos animales expresarán ese TCR. Si el transgén del TCR se cruza en el seno de un ambiente con una deficiencia de RAG-1 o RAG-2, no se expresa ningún gen TCR endógeno y el 100% de los linfocitos T expresará únicamente el TCR transgénico. Los linfocitos T que expresan un TCR transgénico pueden activarse en el laboratorio o en vivo con un solo antígeno peptídico, e identificarse mediante anticuerpos específicos frente al TCR transgénico. Una de las ventajas excepcionales que ofrecen los ratones transgénicos respecto al TCR consiste en que su presencia permite aislar una cantidad suficiente de linfocitos T vírgenes con una especificidad definida que fomente las circunstancias oportunas para estudiar las respuestas funcionales frente a la primera exposición al antígeno. Esta ventaja ha permitido a los investigadores explorar en el laboratorio aquellas condiciones que dan lugar a la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en subconjuntos funcionales, como los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$, después de ser activados por el antígeno (v. capítulo 9). Los linfocitos T vírgenes de un ratón que expresan un TCR transgénico también pueden inyectarse en ratones receptores normales de tipo isógeno, y se quedan alojados en los tejidos linfáticos. A continuación se expone al ratón receptor al antígeno concreto frente al que es específico el TCR transgénico. Mediante el empleo de anticuerpos que marquen los linfocitos T que expresan un TCR transgénico es posible seguir su expansión y diferenciación en vivo, así como aislarlos para analizar las respuestas de recuerdo frente al antígeno (secundarias) *ex vivo*.

### Métodos para contar y estudiar las respuestas funcionales de los linfocitos T

Los análisis de proliferación referidos a los linfocitos T, como los de otras células, se realizan en el laboratorio determinando la cantidad de timidina marcada con $^3H$ que se incorpora al ADN en replicación de las células. La incorporación de la timidina proporciona una medida cuantitativa de la síntesis de ADN, que es habitualmente directamente proporcional a la división celular. La proliferación celular en vivo puede medirse inyectando el análogo de la timidina bromodesoxiuridina (BrdU) en animales, y tiñendo las células con anticuerpo anti-BrdU con el fin de identificar y contar los núcleos que han incorporado la BrdU en su ADN durante la replicación del ADN.

Los colorantes fluorescentes sirven para estudiar la proliferación de los linfocitos T en vivo. Estas células se marcan primero con ésteres fluorescentes lipófilos que presenten una reactividad química, y a continuación se efectúa su transferencia adoptiva a los animales de experimentación. Los colorantes penetran en las células, forman puentes covalentes con las proteínas citoplásmicas y después ya no pueden volver a salir. En esta clase, un colorante de uso habitual es el éster de succinimidilo diacetato de 5,6-carboxifluoresceína (CFSE), que puede detectarse en las células mediante técnicas corrientes de citometría de flujo. Cada vez que se divide un linfocito T, baja a la mitad su contenido del colorante y, por tanto, es posible determinar si, después de su transferencia adoptiva, los linfocitos T presentes en los tejidos linfáticos del ratón receptor se han dividido en vivo, y calcular el número de duplicaciones por las que haya pasado cada uno.



Los tetrámeros de péptidos-MHC se emplean para contar linfocitos T dotados de una sola especificidad antigénica que se hayan aislado de la sangre o los tejidos linfáticos de animales de experimentación o seres humanos. Estos tetrámeros contienen cuatro de los complejos péptido-MHC que reconocería el linfocito T sobre la superficie de las APC en condiciones normales. El tetrámero está elaborado mediante la producción de una molécula de la clase I del MHC a la que se fija otra pequeña molécula llamada biotina por medio de ingeniería genética. La biotina presenta mucha afinidad por una proteína denominada avidina, y cada molécula de avidina liga cuatro moléculas de biotina. Por tanto, la avidina forma un sustrato que sirve para ensamblar cuatro proteínas del MHC conjugadas con biotina. A las moléculas del MHC puede agregarse el péptido de interés y así estabilizarlas, y la molécula de avidina va marcada con un fluorocromo, como FITC. El tetrámero formado se une a los linfocitos T específicos frente al complejo péptido-MHC con una avidez lo suficientemente alta como para marcar estas células hasta en suspensión. Este método constituye el único sistema viable para identificar los linfocitos T específicos frente a un antígeno en el ser humano. Por ejemplo, es posible identificar y contar los linfocitos T circulantes restringidos por el HLA-A2 y cuya especificidad vaya dirigida a un péptido del VIH tiñendo las células sanguíneas con un tetrámero de moléculas HLA-A2 que lleven el péptido. La misma técnica se está utilizando para contar y aislar linfocitos T específicos frente a antígenos propios en personas normales y en pacientes con enfermedades autoinmunes. También pueden emplearse tetrámeros péptidos-MHC que se unan a un TCR transgénico concreto para cuantificar los linfocitos T transgénicos en diversos tejidos después de llevar a cabo la transferencia adoptiva y la estimulación antigénica correspondiente. En la actualidad, esta técnica se utiliza mucho con las moléculas de la clase I del MHC; en ellas, no hay más que un polipéptido polimórfico, y pueden producirse en el laboratorio con propiedades estables. Esto es más difícil con las moléculas de la clase II, pues ambas cadenas son polimórficas e imprescindibles para culminar un ensamblaje correcto, aunque también se están elaborando tetrámeros formados por péptidos de la clase II.

Los análisis de secreción de citocinas pueden usarse para cuantificar linfocitos T efectores secretores de citocinas dentro de los tejidos linfáticos. Los métodos más utilizados son la tinción de citocinas en el citoplasma y los enzimoinmunoanálisis de adsorción monocelular (ELISpot). En este tipo de estudios, la activación y la diferenciación de los linfocitos T inducida por un antígeno se producen en vivo y, a continuación, se aíslan estas células y se examinan las citocinas que expresan en el laboratorio. La tinción citoplásmica de las citocinas exige la permeabilización celular, de modo que los anticuerpos específicos frente a una citocina concreta y marcados con fluorocromos puedan acceder a la célula, y las células teñidas se analizan mediante citometría de flujo. Además, puede determinarse la expresión de citocinas por los linfocitos T específicos frente a un antígeno particular si además estas células se tiñen con tetrámeros de péptidos-MHC o, en el caso de los linfocitos T que expresan un TCR transgénico, con los anticuerpos específicos frente a este TCR transgénico. Mediante el uso combinado de CFSE y anticuerpos anticitocínicos es posible explorar la relación que mantienen la división celular y la expresión de las citocinas. En el análisis ELISpot, los linfocitos T recién aislados de la sangre o de los tejidos linfáticos se cultivan en pocillos de plástico recubiertos con aquel anticuerpo específico frente a una citocina concreta. Como las citocinas las secretan linfocitos T individuales, su unión a los anticuerpos tiene lugar en puntos separados que corresponden a la posición ocupada por cada linfocito T. Estos puntos se visualizan agregando anti-Ig secundaria ligada a enzimas, como en la técnica del ELISA corriente (v. anteriormente), y se cuenta su número total para determinar la cantidad de linfocitos T secretores de citocinas.

## MÉTODOS PARA ESTUDIAR LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS B

### Activación de poblaciones policlonales de linfocitos B

Desde el punto de vista técnico, resulta difícil estudiar los efectos de los antígenos sobre los linfocitos B normales, porque, tal como anunciaba la hipótesis de la selección clonal, son muy pocos los linfocitos de una persona específicos frente a cualquier antígeno. Una solución para sortear este problema consiste en utilizar anticuerpos anti-Ig como análogos de los antígenos, bajo el supuesto de que la anti-Ig se unirá a las regiones constantes (C) de las moléculas de Ig presentes en la membrana de todos los linfocitos B y ejercerá los mismos efectos biológicos que cualquier antígeno unido a las regiones hipervariables de las moléculas de Ig de membrana existentes únicamente en los linfocitos B específicos frente a él. Hasta el límite de la precisión con que puedan realizarse las comparaciones, esta suposición parece correcta en líneas generales, lo que indica que el anticuerpo anti-Ig es un modelo válido de los antígenos. Por tanto, los anticuerpos anti-Ig se emplean, a menudo, como activadores policlonales de los linfocitos B, en la misma línea del uso comentado antes de los anticuerpos anti-CD3 como activadores policlonales de los linfocitos T.

## Activación inducida por el antígeno de poblaciones de linfocitos B con una sola especificidad antigénica

Para estudiar los efectos de la unión del antígeno a los linfocitos B, los investigadores han intentado aislar linfocitos B específicos frente al antígeno a partir de poblaciones complejas de linfocitos normales para producir líneas de linfocitos B clonados con especificidades antigénicas definidas. Estos esfuerzos han obtenido un escaso éxito. Sin embargo, sí que se han creado ratones transgénicos en los que prácticamente todos los linfocitos B expresan una Ig transgénica con una especificidad conocida, por lo que la mayoría de estas células responden al mismo antígeno en los citados animales. Un planteamiento un poco más avanzado ha consistido en generar ratones provistos de genes extra para el receptor del antígeno, cuyos genes reordenados correspondientes a las cadenas H y L de la Ig han sufrido una recombinación homóloga en sus *loci* endógenos. Tales animales han resultado especialmente útiles para investigar la edición del receptor.

## Análisis para medir la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos

Gran parte de nuestros conocimientos sobre la activación de los linfocitos B se basa en experimentos realizados en el laboratorio, que recurren a diversos estímulos para poner en marcha estas células y medir con exactitud su proliferación y diferenciación. Pueden llevarse a cabo análisis semejantes con linfocitos B recuperados de los ratones expuestos a distintos antígenos o linfocitos B homogéneos que expresen receptores del antígeno codificados por transgenes.



La proliferación de los linfocitos B se mide mediante el marcado con CFSE o la incorporación de timidina marcada con $^{3}H$ en el laboratorio y el marcado con BrdU en vivo, como se describió antes para la proliferación del linfocito T.

La producción de anticuerpos se mide de dos maneras diferentes: mediante la valoración de la secreción acumulada de Ig, lo que mide la cantidad de Ig que se reúne en el sobrenadante de los linfocitos cultivados o en el suero procedente de una persona inmunizada, y a través de análisis unicelulares, que determinan la proporción de células existentes en una población inmunitaria dedicada a secretar Ig de una especificidad o de un isotipo concreto. La técnica más exacta, cuantitativa y frecuente para extraer la cantidad total de Ig presente en el sobrenadante de un cultivo o en una muestra de suero es el ELISA. Mediante el empleo de antígenos fijados en soportes sólidos, es posible utilizarlo para cuantificar la cantidad de anticuerpo específico frente a un antígeno particular que haya en una muestra. Por ende, la disponibilidad de anticuerpos anti-Ig que detectan Ig con diferentes clases de cadenas pesadas o ligeras permite calcular las magnitudes correspondientes a los distintos isotipos que compongan una muestra. Otras técnicas que sirven para medir el contenido de anticuerpos son la hemaglutinación en el caso de los anticuerpos antieritrocíticos y la lisis dependiente del complemento en el caso de los anticuerpos específicos frente a un tipo celular conocido. Ambos procedimientos se basan en la demostración de que, si la cantidad del antígeno (es decir, de células) es constante, la concentración del anticuerpo constata la cantidad que se halla unida a las células, y esto queda de manifiesto por el grado de aglutinación celular o la unión ulterior del complemento y la lisis celular. Los resultados de estos análisis suelen expresarse en forma de títulos de anticuerpo, que indican aquella dilución de la muestra capaz de ofrecer la mitad de los efectos máximos o aquella otra a la que se alcanza el punto final de la prueba.

Un análisis unicelular de la secreción de anticuerpos es el análisis ELISpot. En este método, el antígeno se fija al fondo de un pocillo, se añaden las células secretoras de anticuerpos y los anticuerpos secretados y unidos al antígeno se detectan en un medio semisólido a través de un anticuerpo anti-Ig ligado a enzimas, como en la técnica de ELISA. Cada punto representa la localización de una célula secretora de anticuerpos. Los análisis unicelulares proporcionan una medida del número de células secretoras de Ig, pero no consiguen cuantificar con exactitud la cantidad de Ig secretada por cada célula ni por toda la población. Las técnicas de ELISA y ELISpot pueden adaptarse para evaluar la afinidad de los anticuerpos, mediante el empleo de antígenos con una proporción diferente de regiones hapténicas. De este modo, es posible evaluar la maduración de la afinidad mediante el examen del suero o de los linfocitos B extraídos en diferentes momentos durante una respuesta inmunitaria.



# Índice alfabético

Los números de página seguidos de «f» indican figuras, de «t» tablas y de «c» cuadros.

Enzimas
granulares, derivadas de los mastocitos, 425-427, 426f
proteolíticas, en fagocitosis, 76f, 77

**J**



**K**



**L**